La lutte antivectorielle dans le cadre de l'épidémie de chikungunya sur l'Île de la Réunion

Évaluation des risques liés à l'utilisation des produits insecticides d'imprégnation des moustiquaires et des vêtements

- **Avis de l'Afsset**
- **Synthèse bibliographique de l'Institut de recherche pour le développement**
- **Rapport du groupe de travail**



Juillet 2007



agence française de **sécurité sanitaire de l'environnement et du travail**

La Directrice générale

Maisons-Alfort, le

AVIS

de l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail

Relatif à l'évaluation des risques liés à l'utilisation des produits insecticides d'imprégnation des moustiquaires dans le contexte de l'épidémie de Chikungunya

Saisine Afsset n° 2006/007

L'Agence française de sécurité Sanitaire de l'environnement et du travail (AFSSET) à été saisie le 22 août 2006 par le ministère de la Santé et des Solidarités et le ministère de l'Ecologie et du développement durable d'une demande d'avis portant sur :
- l'évaluation des risques liés à l'utilisation des produits insecticides d'imprégnation des moustiquaires et des vêtements, dans le contexte épidémique de l'Île de la Réunion, par le virus du Chikungunya.

<u>Méthode d'expertise et questions instruites :</u>

Le groupe de travail (GT) créé par décision de la Directrice générale de l'Afsset, en concertation avec le Comité d'Experts spécialisé « Evaluation des risques liés aux substances et produits chimiques » a été chargé de mener cette expertise.
Le secrétariat scientifique a été assuré par l'Afsset.
Cette saisine a été instruite conformément aux règles qualité en expertise de la norme NFX 50-110.
Outre les experts du GT et la participation de deux membres du CES, ont été associés des compétences d'entomologistes et acteurs de terrain :

- l'Institut de recherche pour le développement (IRD),
- l'Organisation mondiale de la santé (OMS),
- le Service de santé des armées (SSA),
- un entomologiste médical en charge de la surveillance d'*Aedes albopictus* dans la région PACA.

Le GT s'est réuni à trois reprises (30 octobre 2006, 18 décembre 2006 et 31 janvier 2007).

253 Avenue du Général Leclerc – 94701 Maisons-Alfort Cedex – n° siren 180092348
☎ 01 56 29 19 30 – 🖷 01 43 96 37 67 – site : http://www.afsset.fr – mél : afsset@afsset.fr

Ont été auditionnées :

- L'InVS qui a présenté les données épidémiologiques relatives à l'épidémie à la Réunion et à Mayotte
- La DGS (ministère de la Santé) qui a présenté l'inventaire des recommandations de protection individuelle émises par les pouvoirs publics.

Le CES a validé les travaux et recommandations du GT lors de sa séance du 3 mai 2007. Un rapport scientifique complète le présent avis et figure en annexe.

Champ de l'expertise :

L'instruction de cette saisine est centrée sur les dispositifs de protection individuelle contre le moustique *Aedes albopictus* sur l'Île de la Réunion en contexte épidémique.

Ces recommandations pourront être éventuellement applicables à d'autres zones épidémiques à condition de s'assurer que le comportement du moustique vecteur est le même.

Elles s'intègrent dans une stratégie globale d'expertise contre l'épidémie de Chikungunya, pour laquelle l'Afsset a également été saisie :

- saisine « adulticide » du 10 février 2006 relative à l'évaluation comparés des risques et l'efficacité des produits de lutte antivectorielle adulticide (saisine 2006/002)
- saisine « larvicide » du 24 août 2006 relative à l'évaluation comparée des risques et de l'efficacité des produits de lutte antivectorielle larvicide (saisine 2006-008).

Problématique générale de la saisine :

Après un premier épisode entre mars et juin 2005, l'épidémie de Chikungunya a repris sur l'Île de la Réunion en octobre 2005. Elle a atteint un pic en février 2006.
L'Institut de veille sanitaire (InVS) estime qu'environ 266 000 personnes ont présenté une forme clinique de la maladie. Des formes sévères de cette maladie ont pour la première fois été décrites.
Pendant la période janvier-décembre 2006 à la Réunion, 246 personnes ont été hospitalisées en réanimation. Une quarantaine de cas de transmission materno-néonatale avec confirmation biologique a été retrouvée ; 254 certificats de décès mentionnant le Chikungunya ont été recensés.

En l'absence de vaccin et de traitement étiologique, la principale voie de contrôle de l'épidémie est la lutte antivectorielle permettant de réduire le moustique transmetteur du virus, *Aedes albopictus*.

Ces opérations doivent être complétées par des mesures de protection individuelle.

La circulation du virus à notablement diminué dès juillet 2006, et les cas sont sporadiques mais *Aedes albopictus* est toujours présent, et près du 2/3 de la population n'est pas immunisée.

afsset • 253 Avenue du Général Leclerc – 94701 Maisons-Alfort Cedex – n° siren 180092348
☎ 01 56 29 19 30 – 🖷 01 43 96 37 67 – site : http://www.afsset.fr – mél : afsset@afsset.fr

Bien que le principal moyen de protection contre les risques liés à la transmission du virus par les piqûres de moustiques, ayant un impact avéré en termes de santé publique, soit la destruction des moustiques (adultes, larves) et des gîtes larvaires, les travaux d'évaluation des risques liés aux produits insecticides d'imprégnation des moustiquaires et des tissus conservent donc toute leur pertinence et s'inscrivent dans le contexte de la protection permanente des personnes les plus fragiles.

Recommandations :

1- La protection individuelle par moustiquaires ou vêtements imprégnés d'insecticides n'intervient donc qu'en seconde approche**,** les opérations de démonstrations régionales étant réalisées par des professionnels.

2- La protection individuelle.par moustiquaire imprégnée est la stratégie la plus adaptée :

➜ Distribution recommandée :

- aux malades suspectés ou atteints du Chikungunya, pour éviter la transmission à des tiers par des moustiques ;
- aux populations vulnérables :
    - les nouveau-nés et les jeunes enfants jusqu'à ce qu'ils marchent ;
    - les malades hospitalisés pour d'autres causes ;
    - les personnes alitées ;
    - les femmes enceintes, notamment lors du dernier mois de grossesse, pour éviter la contamination materno-néonatale.

➜ Imprégnation par perméthrine ou deltaméthrine :

Préférentiellement des moustiquaires pré-imprégnées industriellement, à longue durée d'action, recommandées par l'OMS[1],

- dose effective maximale en perméthrine : 1 000 mg/m² de substance active ;
- dose effective maximale en deltaméthrine : 55 mg/m² de substance active.

➜ Accompagnée de consignes d'information et de démonstration visant à faciliter leur acceptation.

➜ Et de recommandations de bon usage visant à :

- éviter que l'enfant ne puisse sucer la moustiquaire, en la fixant à distance suffisante ;

[1] L'OMS recommande Olyset® et Permanet®

afsset 253 Avenue du Général Leclerc – 94701 Maisons-Alfort Cedex – n° siren 180092348
☎ 01 56 29 19 30 – 🖷 01 43 96 37 67 – site : http://www.afsset.fr – mél : afsset@afsset.fr

- o éviter les sources de combustion à proximité (bougies, lampes) pouvant entraîner accidents et brûlures.

➜ Constitution d'un stock de moustiquaires pré-imprégnées avec un circuit de distribution adapté et réactif; et des conditions de stockage et de conservation contrôlés.

➜ Assurer un circuit de récupération des moustiquaires usagées ou inutilisées.

➜ Mise en place d'indicateurs de suivi :
- Fréquence d'utilisation des moustiquaires
- Evaluation de la réduction de la transmission.

3- La protection individuelle par imprégnation des vêtements est la stratégie de seconde intention en complément des autres mesures de protection individuelle.

➜ Réservée à l'adulte et à l'enfant de 10 kg et plus.

➜ Imprégnation par la perméthrine :

- Dose effective de 1 250 mg/m² de substance active,

➜ Imprégnation industrielle de préférence

➜ A défaut, imprégnation par trempage par du personnel dédié et protégé. Les résidus de trempage devront être éliminés avec attention. Ce type d'imprégnation est d'efficacité limitée (quelques lavages ou quelques mois)

➜ Ou imprégnation par spray en l'absence d'autres alternatives, pour des situations d'exposition de courte durée. Ce type d'imprégnation est d'efficacité très limitée (quelques heures).

Dr Michèle FROMENT-VEDRINE

afsset 253 Avenue du Général Leclerc – 94701 Maisons-Alfort Cedex – n° siren 180092348
☎ 01 56 29 19 30 – 🖷 01 43 96 37 67 – site : http://www.afsset.fr – mél : afsset@afsset.fr



La lutte antivectorielle dans le cadre de l'épidémie de chikungunya sur l'Île de la Réunion

Évaluation des risques liés à l'utilisation des produits insecticides d'imprégnation des moustiquaires et des vêtements

Saisine «n° 2006/007»

RAPPORT

- **Avis de l'Afsset**
- **Synthèse bibliographique de l'Institut de recherche pour le développement (IRD) sur les produits insecticides de lutte anti-vectorielle**
- **Rapport du groupe de travail sur l'évaluation des risques liés à l'utilisation des produits insecticides d'imprégnation des moustiquaires et des vêtements**

Juillet 2007

GROUPE DE TRAVAIL

Membres :

- Pierre CARNEVALE, entomologiste médical - expert OMS – Directeur de recherche émérite IRD,
- Frédéric DARRIET, entomologiste médical, IRD,
- François HUBERT, toxicologue, membre du CES « biocides »,
- Pascal DELAUNAY, entomologiste médical, CHU de Nice,
- Xavier DEPARIS, Pr d'épidémiologie et de santé publique, épidémiologiste, Service de Santé des Armées,
- Jean-Philippe JAEG, toxicologue, membre du CES « biocides »,
- Fabrice LEGROS, parasitologue, IRD, mis à disposiition du CNR PALUDISME-Université Paris 6,
- Frédéric PAGES, épidémiologiste et entomologiste médical, Service de Santé des Armées,
- Vincent ROBERT, entomologiste médical, Directeur de recherche IRD,

Coordination scientifique :

- Olivier BRIAND, Afsset, chef de projets scientifiques
- Christophe ROUSSELLE, Afsset, chef d'unité substances chimiques,

Secrétariat administratif :

- Romy COLLET, Afsset, Assistante,

AUDITION DE PERSONNALITES EXTERIEURES

- Isabelle QUATRESOUS, InVS, épidémiologiste, (réunion du 18/12/06)
- Evelyne FALIP, DGS, en charge du dossier « chikungunya », DeSUS, (réunion du 31/01/07)

ADOPTION DU RAPPORT

Ce rapport a été soumis pour commentaires au CES Evaluation des risques liés aux substances et produits biocides le 3 mai 2007.

Les commentaires du CES ont été pris en compte par les membres du groupe de travail.

Le rapport et les recommandations du GT ont été définitivement adoptés par le CES Evaluation des risques liés aux substances et produits biocides le 7 juin2007.

MOTS CLES

Chikungunya ; Île de la Réunion ; insecticide, produit d'imprégnation, moustiquaire, vêtements, perméthrine, deltaméthrine, chik, moustique, Aedes Albopictus

RESUME

Dans le cadre de l'épidémie de chikungunya (chik) qui a sévi sur l'Île de la Réunion, l'utilisation de moustiquaires et/ou de vêtements imprégnés d'insecticides ont été recommandés. Il s'agissait notamment de protéger les femmes enceintes et les enfants de moins de 30 mois pour lesquels il n'existait pas de recommandations adaptées à l'usage des produits répulsifs. Dans la perspective d'une reprise de l'épidémie en période d'été austral, il convenait d'évaluer la toxicité à court, moyen et long termes d'un usage répété de ces moyens de protection ; et de leur efficacité vis-à-vis du vecteur *Aedes albopictus*.

Les experts, réunis par l'Afsset, sur la base de la littérature et des recommandations internationales (notamment celles de l'OMS) ont identifiés les produits disponibles sur le marché, et les dangers associés. Des scénarios d'utilisation ont ensuite été proposés et les expositions correspondantes évaluées.

La perméthrine et la deltaméthrine sont les deux substances actives couramment utilisées en imprégnation des tissus. Si, dans un premier temps, l'efficacité d'une moustiquaire pour se prémunir des attaques d'un moustique à activité diurne, comme *Aedes*, peut surprendre, les experts ont montré que l'intérêt en termes de transmission de la maladie était important. L'isolement des malades suspectés de chik sous moustiquaire permet d'éviter que les moustiques venant se nourrir de leur sang ne se contaminent et infestent d'autres personnes. Les moustiquaires permettent par ailleurs de protéger les populations vulnérables comme les jeunes enfants qui ne marchent pas encore, les personnes alitées ou bien encore les femmes enceintes. Les experts ont recommandé d'utiliser préférentiellement les moustiquaires pré-imprégnées industriellement à longue durée d'action dont l'évaluation n'a pas mis en évidence de risque particulier. Enfin, les experts ont montré que l'utilisation de vêtements imprégnés pouvait également apporter une protection supplémentaire notamment pour les populations dont l'activité ne leur permettait pas de séjourner sous une moustiquaire. Cette expertise scientifique a été accompagnée de recommandations d'usage afin de garantir la sécurité des utilisateurs.

Enfin, les experts ont souligné que ces recommandations pouvaient être applicables à d'autres contextes épidémiques que celui de l'Île de la Réunion, lorsque le comportement du moustique vecteur était comparable à celui d'*Aedes*.

SOMMAIRE

1 Introduction générale

Après un premier épisode entre mars et juin 2005, l'épidémie de chikungunya a repris sur l'Île de la Réunion en octobre 2005, avant d'atteindre son pic en février 2006. Au total et pour l'ensemble de la période épidémique, l'Institut de veille sanitaire (InVS) estime qu'environ 266 000 personnes ont présenté, à un moment ou à un autre, une forme clinique de la maladie. Outre l'ampleur sans précédent de cette épidémie, des formes cliniques sévères (méningo-encéphalites, encéphalopathies ou hépatites fulminantes) ont pour la première fois été décrites pour cette maladie. Jusqu'alors, elle n'était connue que pour causer un syndrome similaire à la dengue d'évolution généralement bénigne, se manifestant par une fièvre, un rush cutané et des arthralgies persistantes. 246 personnes ont été hospitalisées en réanimation et une quarantaine de cas de transmissions materno-néonatales avec confirmation biologique a été retrouvée ; 254 certificats de décès mentionnant le chikungunya ont été recensés sur l'Île de La Réunion pendant la période allant du mois de janvier 2006 au mois de décembre 2006.

Le caractère explosif de l'épidémie réunionnaise dès le début de la saison des pluies 2005-2006 ainsi que la morbidité et la mortalité associées ont plongé le département dans une crise sanitaire aux répercussions socio-économiques majeures.

En absence de vaccin et de traitement étiologique, la principale voie de contrôle de l'épidémie du chikungunya à la Réunion, est la lutte antivectorielle dont les mesures visent à réduire la densité du vecteur *Aedes albopictus* ; ces opérations de démoustication doivent également être accompagnées de mesures de protection individuelle visant à prévenir la population générale des piqûres de moustiques.

L'InVS a annoncé l'entrée en phase inter-épidémique de chikungunya à la Réunion et à Mayotte en avril 2007. La circulation du virus avait diminué notablement dès juillet 2006. Elle n'est plus aujourd'hui, dans les îles de l'océan Indien, que très sporadique. Par ailleurs, l'arrivée de l'hiver austral a encore réduit la densité des moustiques vecteurs de la maladie.

Le risque dans les îles de l'océan Indien semble donc écarté, pour le moment tout au moins. En effet, selon une annonce du ministère de la santé et des solidarités, de mai 2007, « une reprise épidémique du chikungunya n'est plus à craindre dans l'immédiat » à la Réunion et à Mayotte.

Toutefois, « ces territoires, situés en zone tropicale, restent exposés au risque lié aux maladies transmises par des moustiques. En particulier, le paludisme est présent à Mayotte et en Guyane, la dengue dans les départements français d'Amérique », ajoutent les ministères concernés. Ainsi, selon l'InVS, 792 et 756 cas de paludisme ont été notifiés à Mayotte en 2003 et en 2004 respectivement, ce qui représente une incidence annuelle d'environ 5,0 ‰. En 2004 en Guyane, 3 281 cas de paludisme (incidence annuelle : 18 ‰) ont été comptabilisés ; 4 415 en 2005 (incidence annuelle : 24 ‰) et 2 750 jusqu'en octobre 2006. Chaque année, au moins 5 décès sont enregistrés. Enfin la Guadeloupe a connu en 2005 une épidémie de dengue au cours de laquelle plus de 1 400 confirmations sérologiques ont été transmises par les laboratoires d'analyse biologique de l'archipel. Plus de 120 personnes ont été hospitalisées, dont 7 touchées par la forme hémorragique. Le nombre total de personnes ayant contracté la maladie au cours de cette épidémie est estimé à plus de 7 000.

Il faut également rappelé qu'une part importante de la population n'est pas immunisée (près des deux tiers selon les travaux conduits par l'InVS) ce qui fait qu'une résurgence du virus du chikungunya dans ces îles reste possible. Les travaux d'évaluation de l'efficacité et des risques liés aux opérations de lutte anti-vectorielle comme ceux relatifs aux dispositifs de protection individuelle conservent toute leur pertinence.

2 Contexte, objet et modalités de traitement de la saisine

1.1. Contexte de la saisine

Dans le cadre de la gestion de la crise due à l'épidémie de chikungunya sur l'Île de La Réunion, le Directeur général de la Santé (DGS-Ministère de la santé et des solidarités), et le Directeur de la prévention des pollutions et des risques (DPPR-Ministère de l'écologie et du développement durable) ont confié le 22 août 2006, à l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset), une saisine relative à l'évaluation des risques liés à l'utilisation des produits insecticides d'imprégnation des moustiquaires et des vêtements.

Cette saisine s'inscrit dans le cadre des travaux, déjà conduits par l'Afsset ou en cours d'instruction, sur les évaluations des produits de lutte anti-vectorielle dans le cadre de la gestion de la crise de chikungunya sur l'Ile de la Réunion :

- saisine du 26 janvier 2006 de la DGS et de la DPPR, sur l'évaluation des dangers et des risques liés à l'usage de la substance active biocide téméphos, en vue d'une demande d'usage essentiel,

- saisine du 10 février 2006 de la DGS, de la Direction des Relations du Travail (DRT) et de la DPPR, sur l'évaluation comparée des dangers et des risques liés à l'usage des produits de lutte anti-vectorielle adulticides, et demande complémentaire du 24 août 2006 pour évaluer l'efficacité des substituts potentiels,

- saisine du 24 août 2006 de la DGS, la DRT et la DPPR, sur l'évaluation comparée des dangers et des risques liés à l'usage des produits larvicides utilisables en lutte anti-vectorielle.

1.2. Objet de la saisine

Des recommandations, encourageant l'utilisation de moustiquaires ou de vêtements imprégnés ont été émises par plusieurs organismes (Afssaps, Conseil supérieur d'hygiène publique de France …) notamment pour la protection des enfants de moins de 30 mois et des femmes enceintes. Dans la perspective d'une reprise de l'épidémie, il convenait de préciser les conditions d'utilisation de ces moyens de protection et d'évaluer la toxicité à court, moyen et long termes de leur usage répété.

C'est pourquoi l'Afsset s'est vu confier, en lien avec les organismes compétents, une évaluation de ce risque selon les axes suivants :

- identifier les produits insecticides recommandés et utilisés pour l'imprégnation des moustiquaires et des vêtements,
- collecter et analyser les informations disponibles sur la toxicité à court, moyen et long termes de ces produits et identifier le cas échéant les principales lacunes,
- estimer les concentrations en produits insecticides dans les tissus imprégnés en fonction des recommandations d'emploi des produits identifiés,

- évaluer les risques à court, moyen et long termes de ces produits aux concentrations estimées, pour les enfants de moins de 30 mois, les femmes enceintes et les adultes, en fonction notamment des durées de contact et en prenant en compte dans la détermination des scénarios d'exposition les plus appropriés la possibilité d'un usage combiné de ces deux types de protection au cours d'une même journée,
- synthétiser les données bibliographiques sur l'efficacité de ces modes de protection, selon la population utilisatrice,
- synthétiser les évaluations relatives aux risques et aux bénéfices de ce type de traitement, les assortir de recommandations quant aux conditions optimales d'utilisation en contexte épidémique.

1.3. Traitement de la saisine

A l'issue de la présentation de la saisine 2006/007 au Comité d'experts spécialisés (CES) Evaluation des risques liés aux substances et produits biocides le 21 septembre 2006, il est apparu, compte tenu de la spécificité de la demande que cette évaluation devait être confiée à un groupe de travail (GT) dédié. La création d'un GT sous l'égide de ce CES et dont le secrétariat scientifique serait confié à l'Afsset a ainsi été proposée.

La composition de groupe de travail a été réalisée de la manière suivante :

- les missions du GT ont été présentées le 5 octobre 2006 au CES Evaluation des risques liés aux substances et produits biocides et un appel à candidature a été lancé auprès de ses membres ; deux experts du CES, M. HUBERT et M. JAEG, se sont proposés pour participer à ce GT ;
- les ministères ayant demandé dans la saisine de se rapprocher des organismes compétents, une consultation des contacts dont dispose l'Afsset auprès de l'Institut de recherche pour le développement (IRD), de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et auprès des services de santé des armées a été faite afin d'associer les compétences d'entomologistes et d'acteurs du terrain ;

Après réception des *curriculum vitae* et des déclarations publiques d'intérêts (DPI) des experts candidats, un examen de l'ensemble des éléments disponibles en date du 4 octobre 2006 a été réalisé lors d'une réunion réunissant les services de l'Agence concernés afin de s'assurer de l'adéquation des compétences avec les missions du GT et de l'absence de conflit d'intérêt.

La composition du groupe, à l'issue de cette réunion, était donc la suivante :

- Pierre CARNEVALE, entomologiste médical - expert OMS – Directeur de recherche émérite IRD,
- Xavier DEPARIS, Pr. d'épidémiologie et de santé publique, épidémiologiste, Service de Santé des Armées,
- François HUBERT, toxicologue, membre du CES « biocides »,
- Jean-Philippe JAEG, toxicologue, membre du CES « biocides »,
- Frédéric PAGES, épidémiologiste et entomologiste médical, Service de santé des armées,
- Fabrice LEGROS, parasitologue, IRD mis à disposition du CNR Paludisme-Université Paris 6,

- Vincent ROBERT, entomologiste médical, Directeur de recherche IRD,
- Frédéric DARRIET, entomologiste médical, ingénieur IRD,

Lors de la première réunion du GT, le groupe d'experts a tenu à associer les compétences d'un entomologiste médical, en charge de la surveillance des populations d'*Aedes albopictus* dans la région Provence-Alpes-Côte d'Azur. Après examen de ses compétences et de sa DPI et en l'absence de conflit d'intérêt, Pascal DELAUNAY, entomologiste médical, CHU de Nice, a rejoint le groupe lors de la seconde réunion du 18 décembre 2006.

Le groupe s'est réuni à 3 reprises (30 octobre 2006, 18 décembre 2006 et 31 janvier 2007).

Au début de la première réunion, un fond documentaire constitué par l'Afsset a été remis aux membres du GT (la liste des documents est jointe en annexe de ce rapport).

Lors de la réunion du 18 décembre 2006, Isabelle QUATRESOUS, épidémiologiste à l'InVS a présenté au GT les données épidémiologiques relatives à l'épidémie de chikungunya sur l'Île de la Réunion et à Mayotte ; lors de la réunion du 31 janvier 2007, Evelyne Falip de la DGS, est intervenue pour faire un inventaire des recommandations émises en matière de protection individuelle des populations vis-à-vis des piqûres de moustiques.

3 Rapports en support de l'avis

3.1. Le rapport de l'Institut de recherche pour le développement

3.2. Le rapport du groupe de travail



Insecticides larvicides et adulticides disponibles pour les opérations de lutte contre les moustiques

Synthèse bibliographique

Frédéric Darriet, Sébastien Marcombe et Vincent Corbel

Juillet 2007







1. Introduction

Ces 30 dernières années ont vu la résurgence dramatique de maladies infectieuses de toutes sortes, particulièrement celles à transmission vectorielle (Gubler, 2004). Tandis que de nouvelles pathologies apparaissaient (fièvre de la vallée du Rift, West Nile), un problème majeur est venu de la réémergence de parasites et de virus qui avaient été efficacement contrôlés dans certaines régions du monde tels que le paludisme, la leishmaniose, l'encéphalite japonaise, la fièvre jaune ou la dengue. En effet, l'aire de répartition des arthropodes impliqués dans la transmission de ces maladies n'a cessé de s'étendre, plaçant ainsi de nouvelles populations humaines dans des zones à risque d'infection.

La dengue est actuellement l'arbovirose la plus répandue dans le monde (Kuno, 1995). Le nombre annuel de cas d'infection y est estimé à 20 millions, dont environ 24 000 décès (Gubler, 1998). L'extension et l'incidence de la dengue (formes classique et hémorragique) sont en constante augmentation ces 30 dernières années et on estime à plus de deux milliards le nombre de personnes vivant dans la centaine de pays où existe un risque potentiel de transmission de la maladie. La forme hémorragique a fait son apparition dans la région des Amériques en 1981 (épidémie de Cuba, 158 morts). Depuis, de nombreux pays des Caraïbes ont été touchés et la dengue est devenue un réel problème de santé publique dans cette partie du globe.

En 2005, le sérotype 4 est à nouveau réapparu, après un épisode silencieux de près de 10 ans. Cette réapparition a été à l'origine d'une grande épidémie qui a touché plus de 12 000 personnes (estimation de la DSDS) de juillet à décembre 2005, principalement à la Martinique. Depuis début 2006, la Guyane est également confrontée à une épidémie sévère de dengue de sérotype DEN-2. Depuis le début de l'épidémie, 1 951 cas de dengue ont été enregistrés dont 4 décès directement imputés au virus (InVS, 2006). Depuis avril 2005, le département de la Réunion est confronté à une épidémie de Chikungunya de grande ampleur (plus de 250 000 cas recensés) (IGAS, 2006 ; BEH, 2006). La persistance de foyers actifs malgré la fin de l'hiver austral 2005 indique que les efforts déployés par le service de lutte antivectorielle (LAV) de la DRASS et les mesures de prévention n'ont pas permis d'éradiquer le virus lors de ce premier épisode épidémique.

Pour faire face à ce type de maladie (dengue, Chikungunya), il n'y a actuellement ni médicament spécifique, ni vaccin ; le seul moyen est le recours à la lutte contre le

moustique vecteur (destruction des gîtes larvaires, utilisation d'insecticides larvicides en période inter-épidémique ; pulvérisation d'insecticides adulticides en période d'épidémie). Les insecticides utilisés par les services de la LAV dans les départements français d'Outre-Mer concernent essentiellement les biopesticides tels que le *Bacillus thuringiensis* var *israelensis* (*Bti*) et le *Bacillus sphaericus* (*BSP*). Le *Bti* constitue le produit de référence dans la lutte contre les *Aedes* bien qu'il ne soit efficace que pendant 1 à 2 semaines après son application (sédimentation rapide au fond des gîtes larvaires). En ce qui concerne *Bacillus sphaericus,* des résistances sont apparues rapidement, en Martinique notamment. D'autres insecticides à activité larvicide ou adulticide complètent la gamme des insecticides utilisés : il s'agit du diflubenzuron (inhibiteur de croissance de type ecdysoïde), et de certains organophosphorés tels que le fénitrothion et le malathion (qui posent certains problèmes d'efficacité et d'acceptabilité par les collectivités) ou certains pyréthrinoïdes telle que la deltaméthrine.

Malheureusement le principal vecteur de dengue, *Aedes aegypti*, a développé une résistance vis-à-vis des insecticides les plus couramment utilisés dans les différents programmes, que ce soit les organophosphorés ou les pyréthrinoïdes (Yébakima, 1991 ; Rosine, 1999, Brengues *et al.*, 2003). Pour faire face à l'inévitable problème de la résistance, tous les techniciens s'accordent sur la nécessité de disposer d'un panel assez large de molécules pour la LAV. A ce problème de résistance, s'ajoutent depuis quelques années des contraintes liées à l'utilisation/homologation des biocides. Ainsi, les molécules n'ayant pas été notifiées par les industriels dans le cadre de la Directive européenne Biocides 98/8/CE ou pour lesquelles aucun dossier d'homologation n'a été déposé, ne peuvent plus être utilisées par les services de démoustication : c'est le cas du malathion. Le téméphos a lui obtenu une prolongation de son autorisation d'utilisation jusqu'en 2009 grâce au soutien de la France pour une demande d'usage essentiel. L'ADEGE[1] en collaboration avec l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD-UR016), milite en faveur de la disponibilité d'un panel plus large de produits larvicides et adulticides pour la démoustication (Déclaration de l'ADEGE et de l'EDEN[2], Fort-de-France 2000 ; Montpellier 2002). Par conséquent, la perspective de valoriser des composés alternatifs d'origine biologique ou chimique répond à une

---

[1] L'ADEGE est l'Agence Nationale pour la Démoustication et la Gestion des Espaces Naturels Démoustiqués. Elle regroupe les établissements publics français s'occupant de la démoustication : Démoustication/Méditerranée, Démoustication Atlantique, Démoustication Rhône-Alpes, Conseil Général de la Guyane, Conseil Général de la Martinique.

[2] L'EDEN est l'Association Européenne des Opérateurs Publics de Démoustication. Elle regroupe actuellement plus de 40 organismes et collectivités d'Espagne, de Grèce, d'Italie et de France.

demande forte tant de la part des opérateurs de démoustication que des industriels. Il est entendu que l'utilisation de nouvelles molécules ne pourrait se faire que dans un concept de lutte intégrée et de protection de l'environnement.

L'objectif principal de cette étude est de dresser une synthèse bibliographique claire et concise sur les substituts disponibles pour les opérations de démoustication en France (larvicides et adulticides). Ce mémoire concerne des molécules qui offrent d'intéressantes potentialités pour la LAV et qui ont fait l'objet d'évaluations récentes en santé publique par des instituts de recherche, des universités ou des organisations internationales. Les substituts potentiels retenus sont les suivants :

I. **Larvicide :** spinosad, pyriproxyfène, méthoprène, cyromazine.

II. **Adulticide :** chlorpyriphos-méthyl, pyrimiphos-méthyl, naled, pyrèthre, étofenprox.

De notre point de vue, ces molécules répondent aux critères d'exigences pour la lutte contre les vecteurs en terme d'opérationnalité (efficacité, rémanence, applicabilité, coût, toxicité, résistance, *etc*...). La première partie du mémoire se consacre plus spécifiquement au mode d'action des molécules déjà utilisées en santé publique. La deuxième partie recense les substituts larvicides et adulticides potentiels pour la lutte contre les moustiques, en décrivant leur toxicité, leur efficacité (laboratoire/terrain) et leur perspective de résistance croisée avec les insecticides conventionnels. La troisième partie concerne les insecticides disponibles pour les imprégnations de matériaux tels que les vêtements, les moustiquaires et les rideaux. La dernière partie dresse une liste des biocides récemment évalués en santé publique mais pour lesquels certaines limitations opérationnelles sont apparues lors des différentes études (liste fournie à titre de complément d'informations).

2. Description des molécules déjà utilisées en santé publique

Les insecticides développés dans ce chapitre et dans les chapitres suivants répondent à une classification OMS concernant leur toxicité sur les mammifères (WHO, 2005) dont les définitions sont les suivantes :

Classe I A : insecticides extrêmement dangereux pour l'homme,

Classe I B : insecticides très dangereux pour l'homme,

Classe II : insecticides modérément dangereux pour l'homme dans les conditions normales d'utilisation,

Classe III: insecticides peu dangereux pour l'homme dans les conditions normales d'utilisation,

Classe U : insecticides peu susceptibles de présenter un danger pour l'homme dans les conditions normales d'utilisation.

Les campagnes de lutte contre les moustiques peuvent s'exercer sur les larves et les nymphes aussi bien que sur les moustiques adultes. Il va de soi que les deux méthodes radicalement différentes l'une de l'autre font appel à des insecticides différents, tant au niveau de leur mode d'action que de la façon dont ils sont appliqués sur les surfaces à traiter.

2.1. La deltaméthrine (Classe II)

Formule chimique : [1R-[1α(S*),3 α]-cyano(3-phénoxyphényl)méthyl 3-(2,2-dibromoéthenyl)- 2,2-diméthylcyclopropanecarboxylate. Cet insecticide qui appartient à la famille chimique des pyréthrinoïdes agit en perturbant la cinétique d'inactivation du canal sodium, entraînant la paralysie puis la mort de l'insecte (Lund & Narahashi, 1983). Cet insecticide est pratiquement sans danger pour les mammifères avec une DL_{50} pour le rat par ingestion de 135 à plus de 5 000 mg/kg (Tomlin, 2000).

Depuis plus de 20 ans, la deltaméthrine est recommandée pour lutter contre les stades adultes des moustiques. Comme pour la perméthrine (Darriet *et al.*, 1984), la deltaméthrine a été l'un des premiers pyréthrinoïdes évalués en imprégnation de moustiquaires (Ranque *et al.*, 1984 ; Carnevale *et al.*, 1988 ; Robert *et al.*, 1991). L'effet excitorépulsif de ce composé entraîne une limitation importante du contact entre l'homme et le moustique et en particulier pour *Anopheles gambiae*, le vecteur majeur du paludisme en Afrique. De surcroît son efficacité insecticide puissante (effet *knock down**) tue rapidement les moustiques qui entrent en contact avec les matériaux traités. Ces deux actions diminuent le taux de gorgement des moustiques, ce qui provoque une baisse de la transmission de la maladie. De nos jours, la deltaméthrine est l'insecticide le plus utilisé pour les imprégnations de moustiquaires car c'est un composé extrêmement efficace sur les moustiques à des doses très faibles (25 mg/m^2). Cette efficacité n'est d'ailleurs pas réduite dans les régions où résident des populations d'*An. gambiae* résistantes aux pyréthrinoïdes par l'intermédiaire du gène *Kdr* (Darriet *et al.*, 2000 ; Corbel *et al.*, 2004a).

En aspersion intradomiciliaire, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande l'usage de la deltaméthrine aux doses de 20 à 25 mg/m^2 avec une persistance d'action de 3 à 6 mois (WHO, 2006a).

Ainsi limité à un espace domestique, l'usage de la deltaméthrine en imprégnation de moustiquaires ou bien en aspersions intradomiciliaires donne de bons résultats. Si la deltaméthrine s'avère l'un des meilleurs insecticides utilisables à l'intérieur des habitations, elle peut en revanche montrer certaines limitations quand les traitements sont effectués à l'extérieur des habitations. Les doses de deltaméthrine recommandées par l'OMS en aspersions spatiales à chaud et à froid sont comprises entre 0,5 à 1 g/ha (WHO, 2006a). Toutefois, des essais réalisés en Martinique ont montré que la deltaméthrine tuait moins de 50 % des moustiques adultes issus de la population locale (Corriveau *et al.*, 2003). Ces faibles taux de mortalité s'expliquent par des résistances fortes de populations sauvages d'*Ae. aegypti* aux pyréthrinoïdes (Mebrahtu *et al.*, 1997 ; Brengues *et al.*, 2003). Il existe donc un besoin urgent de rechercher des produits de remplacement de la deltaméthrine afin de disposer d'un panel d'insecticides toujours plus efficaces sur les populations de moustiques nuisibles et vecteurs de maladies. La deltaméthrine a été notifiée dans le cadre de la Directive européenne Biocides 98/8/CE et un dossier d'homologation déposé dans les délais fixés. Elle peut donc continuer à être utilisée en attendant l'évaluation de son dossier d'homologation par la Commission européenne.

2.2. Le malathion (classe III)

<u>*Formule chimique*</u> : diéthyl [diméthoxyphosphinothioyl)thio]butanedioate. Ce composé appartient au groupe chimique des organophosphorés qui inhibent l'acéthylcholinestérase, une enzyme intervenant dans la régulation de l'influx nerveux (Aldridge, 1950). Cet insecticide présente une faible toxicité sur les mammifères avec une DL_{50} pour le rat par ingestion de 1 375 à 2 800 mg/kg (Tomlin, 2000).

Le malathion est l'un des insecticides à effet rémanent les plus utilisés dans la lutte contre les moustiques. Il est fréquemment employé à Tahiti, en Guyane et en Guadeloupe pour lutter contre *Ae. aegypti*, vecteur de la dengue. Le malathion est le moins cher de tous les organophosphorés et ne présente que peu de danger pour l'homme s'il est appliqué suivant les recommandations de l'OMS. En aspersions intradomiciliaires, les doses recommandées sont de 2 g/m^2 avec une persistance d'action de 2 à 3 mois (WHO, 2006a). L'OMS préconise aussi son utilisation en aspersion spatiale (ULV) aux doses de 112 à 600 g/ha si la nébulisation est faite à froid et de 500 à 600 g/ha si celle-ci est

réalisée à chaud (WHO, 2006a). Le malathion possède l'avantage de se dégrader rapidement dans l'environnement, ce qui limite dans le temps son impact sur l'environnement. De plus le malathion est peu toxique sur les oiseaux et les mammifères ; en revanche son action biocide est élevée pour les poissons et les abeilles (Tomlin, 2000). Pour ce qui est de la surveillance de la sensibilité d'*Ae. aegypti* au malathion, une étude menée sur des populations sauvages d'Amérique latine a été réalisée à l'Institut de Médecine Tropicale de la Havane (Cuba). Les auteurs ont rapporté que les populations sauvages d'*Ae. aegypti* étaient restées sensibles à ce composé mais qu'en revanche, les populations de *Cx. quinquefasciatus* récoltées dans les mêmes zones affichaient des sensibilité au malathion de 16 à 208 fois (RR_{50}) inférieures à celle de la souche de référence sensible (Rodriguez Coto *et al.*, 2000). De même dans de nombreuses régions des Caraïbes où le malathion a été utilisé pendant plus de 15 ans, il n'a été découvert que des niveaux de résistance faibles à modérés d'*Ae. aegypti* à cet insecticide (Georghiou *et al.*, 1987 ; Mekuria *et al.*, 1991 ; Rawlins & Ou Hing Wang, 1995). Le malathion a été notifié dans le cadre de la Directive européenne Biocides 98/8/CE mais aucun dossier d'homologation n'a été déposé dans les délais fixés (30/04/2006). Suite à cela, aucune intention de dépôt de dossier en dernier recours n'a été adressée dans les délais fixés (14/09/2006). Ainsi, depuis cette dernière date, cette molécule n'est plus autorisée.

2.3. Le fénitrothion (Classe II)

<u>Formule chimique</u> : *O,O*-diméthyl *O*-(3-méthyl-4-nitrophényl)phosphorothioate. Comme le malathion, ce composé appartient au groupe chimique des organophosphorés qui inhibent l'acéthylcholinestérase, une enzyme intervenant dans la régulation de l'influx nerveux (Aldridge, 1950). Cet insecticide présente une toxicité modérée sur les mammifères avec une DL_{50} pour le rat par ingestion de 1 700 à 1 720 mg/kg (Tomlin, 2000).

Ainsi classé comme modérément dangereux, le fénitrothion est considéré par l'OMS comme plus toxique pour l'homme et la faune non cible que le malathion. Son action insecticide s'exerce non seulement par contact mais aussi par inhalation, ce qui fait que ce composé reste souvent plus actif sur les insectes résistants au malathion (Rozendaal, 1999). En aspersions intradomiciliaires, l'OMS préconise l'utilisation du fénitrothion à la dose de 2 g/m^2 pour une durée d'efficacité de 3 à 6 mois. Pour les aspersions spatiales (ULV), il est recommandé de l'utiliser aux doses de 250 à 300 g/ha pour les nébulisations à froid et à chaud (WHO, 2006a). Le fénitrothion a été pendant un temps utilisé à l'Île de la Réunion pour lutter contre *Ae. albopictus*, le vecteur du

Chikungunya. Toutefois son manque de sélectivité vis-à-vis de la faune non cible combiné à un risque probable de toxicité sur l'homme n'a pas permis son utilisation sur une plus grande échelle. Des cas de résistance modérée ont été découverts au Brésil chez certaines populations sauvages d'*Ae. aegypti* (Macoris *et al.*, 2003). De même, dans de nombreuses îles des Caraïbes (Jamaïque, Sainte Lucie, Porto Rico, Trinité …) des résistances ont été trouvées sur *Ae. aegypti* à l'encontre des organophosphorés, dont le fénitrothion (Rauwlins & Ragoonansingh, 1990). Le fénitrothion a été notifié dans le cadre de la Directive européenne Biocides 98/8/CE et aucun dossier n'a été déposé dans les délais fixés (30/04/2006). Suite à cela, une intention de dépôt de dossier en dernier recours a été adressée dans les délais fixés (14/09/2006). Ainsi, cette molécule peut continuer à être utilisée en attendant le dépôt effectif d'un dossier d'homologation, dont le délai a été fixé au 30/04/2008.

2.4. Le Bacillus thuringiensis variété *israelensis* sérotype H14 (*Bti*)

Le *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis* (*Bti*) a été découvert en 1976 par Goldberg et Margalit dans le désert du Néguev en Israël (Goldberg & Margalit, 1977) à partir de larves mortes de *Culex pipiens*. Cette variété nommée *israelensis* a été identifiée à l'Institut Pasteur de Paris comme appartenant au 14ème sérotype de *B. thuringiensis* et a montré une importante activité entomopathogène sur les larves de moustiques (de Barjac, 1978). Les spores de *Bti* sont terminales et non déformantes. Ces spores renferment des protoxines sous forme de cristaux qui sont ingérées par les larves de moustiques. Une fois dans l'intestin où règne un pH alcalin favorable à la solubilisation des cristaux, l'action d'enzymes protéolytiques permet l'hydrolyse de ces protoxines en toxines actives (Hofte & Whiteley, 1989). Une fois activées, les toxines de *Bti* entraînent une lyse complète des cellules de l'intestin moyen, puis la mort de la larve (Charles & de Barjac, 1983). Le *Bti* présente une toxicité faible sur les mammifères avec une DL_{50} pour le rat par ingestion supérieure à 2 670 mg/kg = 1 x 10^{11} spores/kg (Tomlin, 2000).

Le *Bti* est considéré comme le larvicide de référence pour les opérations de lutte contre les moustiques. Aux doses normalement létales sur ces derniers, les toxines demeurent inoffensives pour les autres insectes, les poissons et les animaux supérieurs dont l'homme (Rozendaal, 1999). A noter qu'à ce jour, aucun mécanisme de résistance n'a été détecté chez les moustiques, les toxines constitutives du cristal agissant en synergie (Xue *et al.*, 2005). Le *Bti* est couramment utilisé dans le traitement des eaux de boisson à des doses comprises entre 1 et 5 mg/L, ce qui à grande échelle, représente des

doses de traitement de l'ordre de 125 à 750 g/ha (WHO, 2006a). L'inconvénient du *Bti* dans la lutte contre les larves de moustiques est la sédimentation rapide des principes actifs au fond des gîtes, ce qui réduit sa rémanence et oblige de retraiter régulièrement les gîtes. Il est important de préciser aussi que le temps d'activité du *Bti* est différent selon la nature des gîtes (gîtes ouverts ou fermés, à l'ombre ou ensoleillés), la nature des eaux traitées (eaux claires ou polluées) et la formulation utilisée. La forme tablette dispersible (formulation DT = Dispersible Tablet) est utilisée dans les lieux de stockage des eaux de boisson à raison d'une tablette pour 100 L d'eau avec une activité résiduelle de l'ordre de 3 à 8 semaines (WHO, 2006b). Le *Bti* est aussi commercialisé sous la forme de suspension concentrée (SC) et de granules dispersibles dans l'eau (WG) (WHO, 2004a). Quelles que soient les formulations employées, un taux de matière organique important dans les eaux à traiter combiné à un ensoleillement direct des gîtes limite fortement l'activité résiduelle du *Bti* (WHO, 2006b). Le *Bti* a été notifié dans le cadre de la Directive européenne Biocides 98/8/CE et un dossier d'homologation a été déposé dans les délais fixés (30/04/2006). Il peut donc continuer à être utilisé en attendant l'évaluation de son dossier d'homologation par la Commission européenne.

3. Description des molécules alternatives pour la santé publique

3.1. Les larvicides

3.1.1. Le spinosad (Classe U)

Formule chimique : [50 à 95 % de (2*R*,3a*S*,5a*R*,5b*S*,9*S*,13*S*,14*R*,16a*S*,16b*R*)-2-(6-déoxy-2,3,4-tri-*O*-méthyl-α-L-mannopyranosyloxy)-13-(4-diméthylamino-2,3,4,6-tétradéoxy-β-D-érythropyranosyloxy)-9-éthyl-2,3,3a,5a,5b,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16a,16b-héxadécahydro-14-méthyl-1*H*-8-oxacyclododéca[*b*]*as*-indacène-7,15-dione et de 50 à 5 % (2*S*,3a*R*,5a*S*,5b*S*,9*S*,13*S*,14*R*,16a*S*,16b*R*)-2-(6-déoxy-2,3,4-tri-*O*-méthyl-α-L-mannopyranosyloxy)-13-(4-diméthylamino-2,3,4,6-tétradéoxy-β-D-érythropyranosyloxy)-9-éthyl-2,3,3a,5a,5b,6,7,9,10,11,12,13,14,15,16a,16b-héxadécahydro-4,14-diméthyl-1*H*-8-oxacyclododéca[*b*]*as*-indacène-7,15-dione]. Le spinosad est un insecticide d'origine biologique (famille chimique des naturalites) composé d'un mélange de deux métabolites (spinosynes A et D) synthétisés par la bactérie *Saccharopolyspora spinosa*, du groupe des actinomycètes. Le mode d'action du spinosad est unique car il agit à la fois sur les

récepteurs GABA et nicotiniques (Salgado, 1998). Le spinosad possède une très faible toxicité pour les mammifères [(DL_{50} pour le rat par ingestion de 3 783 à 5 000 mg/kg (Tomlin, 2000), l'environnement et la faune non cible (DowElenco 1994 ; Miles & Dutton, 2000 ; Williams *et al.*, 2003)]. Il est par exemple 100 à 1 000 fois moins toxique pour la faune aquatique et en particulier les poissons que les insecticides de la famille des pyréthrinoïdes (Bret *et al.*, 1997).

Les études en laboratoire réalisées avec la substance active ont montré une bonne activité larvicide du spinosad, aussi bien sur les souches sensibles aux insecticides d'*Aedes aegypti*, d'*Anopheles gambiae* et de *Culex quinquefasciatus* que celles résistantes aux organophosphorés, aux carbamates et aux pyréthrinoïdes (Darriet *et al.*, 2005a). Sur les souches sensibles de ces trois moustiques d'intérêt médical, les concentrations létales 50 (CL_{50}) ont été respectivement de 0,35 ; 0,01 ; et 0,093 mg/L. Une autre étude réalisée avec un concentré émulsifiable (EC) de spinosad titrant 4,8 % de substance active a donné des CL_{50} de 0,009 6 mg/L sur *Ae. aegypti*, 0,006 4 mg/L sur *Cx. pipiens* et de 0,039 mg/L sur *An. stephensis* (Romi *et al.*, 2006). Par rapport aux essais effectués avec la susbtance technique, la plus grande efficacité larvicide du spinosad sous sa formulation EC pourrait s'expliquer par la nature huileuse de la formulation qui empêcherait les larves de moustiques de respirer à la surface de l'eau. A ce jour, il n'a pas été rapporté de mécanisme de résistance croisée avec les insecticides couramment utilisés en santé publique (pyréthrinoïdes, organophosphorés et carbamates). Toutefois, nous ne disposons actuellement pas de données permettant de prévoir le spectre de résistance croisée avec d'autres familles d'insecticide.

Les évaluations réalisées sur le terrain sont encore peu nombreuses. Sur *Ae. aegypti*, une étude a montré qu'à la concentration de 10 mg/L, l'efficacité de ce larvicide était totale sur une durée de cinq mois (Bond *et al.*, 2004). L'Organisation Mondiale de la Santé préconise d'ailleurs son utilisation dans la confection de pièges insecticides vis-à-vis des mouches domestiques (WHO, 2006a). Pour lutter contre les larves de moustiques, les doses recommandées sont de l'ordre de 0,1 à 0,5 mg/L avec une rémanence estimée à 10 à 12 semaines (WHO, 2007).

Les formulations disponibles sur le marché se présentent sous la forme de suspension concentrée (SC) et de concentré émulsifiable (EC). Le statut de bio-insecticide du spinosad est un atout aussi important que précieux pour son utilisation dans des situations écologiques fragiles. De surcroît, sa bonne efficacité aux faibles concentrations (de l'ordre de 10^{-2} et 10^{-3} mg/L) sur les larves de moustiques sensibles et

résistantes aux insecticides en fait un alternatif de choix pour la lutte antivectorielle. A noter que le spinosad a été notifié dans le cadre de la Directive européenne Biocides 98/8/CE et qu'un dossier d'homologation a été déposé dans les délais fixés (30/04/2006). Il peut donc continuer à être utilisé en attendant l'évaluation de son dossier d'homologation par la Commission européenne.

3.1.2. Le pyriproxyfène (Classe U)

Formule chimique : [4-phénoxyphényl (RS)-2-(2-pyridyloxy)propyl éther]. Le pyriproxyfène est un analogue d'hormone juvénile qui se caractérise par une action quasi sélective sur les nymphes (type juvénoïde). Son action provoque un déséquilibre profond du système hormonal de l'insecte qui se traduit par une inhibition du développement, des troubles de comportement et des baisses importantes de la fertilité des adultes (Ishaaya & Horowitz, 1992). Ce composé présente une très faible toxicité sur les mammifères avec une DL_{50} pour le rat par ingestion supérieure à 5 000 mg/kg (Tomlin, 2000).

Des études de laboratoire ont permis d'établir la sensibilité de différentes espèces de moustiques à ce composé. La concentration létale 95 (CL_{95}) qui totalise la mortalité des larves, des nymphes et des adultes à l'émergence s'est chiffrée à 0,017 mg/L pour *An. quadrimaculatus*, 0,002 6 mg/L pour *Ae. aegypti* et de 0,000 32 mg/L pour *Cx. tarsalis* (Estrada & Mulla, 1986). Sur *Ae. aegypti*, cet inhibiteur de croissance a montré qu'il agissait également à des concentrations très faibles (CL_{50} = 0,000 11 mg/L et CL_{95} = 0,000 32 mg/L) (Darriet & Corbel, 2006). Les tests de sensibilité réalisés sur différentes souches de moustiques n'ont pour l'instant pas révélé de résistance croisée avec les insecticides pyréthrinoïdes, organophosphorés et carbamates. Pour les autres familles d'insecticide, la découverte d'une résistance croisée n'a jamais été décrite sur les moustiques.

Les études menées sur le terrain ont montré que le pyriproxyfène contrôlait sur plusieurs mois, les émergences imaginales** des moustiques de *Culex, Anopheles* et *Aedes* (Kamimura & Arakawa 1991 ; Okazawa *et al.*, 1991 ; Yapabandara & Curtis, 2004 ; Sihuincha *et al.*, 2005). Il a par ailleurs été montré qu'une nouvelle formulation de pyriproxyfène dite à relargage progressif (slow release formulation) à la dose de 0,036 mg/L engendrait une inhibition des émergences imaginales d'*Ae. aegypti* pendant six mois (Seng *et al.*, 2006). Cette formulation se caractérise par la dilution progressive de la substance active dans l'eau, ce qui induit des persistances d'action particulièrement

longues. Par ailleurs, le pyriproxyfène est recommandé par l'OMS pour lutter contre les larves de moustiques à des concentrations comprises entre 0,02 et 0,05 mg/L (5 à 10 g/ha) avec un temps d'activité de 6 semaines (WHO, 2001, 2006a). Le pyriproxyfène peut être utilisé dans le traitement des eaux de boisson (WHO, 2004b). En principe, le traitement des eaux de boisson avec des substances larvicides n'est pas recommandé si ces eaux servent à une utilisation domestique. Toutefois, à des doses inférieures ou égales à 0,01 mg/L de substance active, le pyriproxyfène ne pose pas de problème de toxicité, ni sur l'homme ni sur les animaux (Najera & Zaim, 2002). Si le pyriproxyfène est efficace sur les moustiques tout en ne possédant aucune toxicité sur les mammifères, il conserve néanmoins les caractéristiques inhérentes aux inhibiteurs de la croissance des insectes, à savoir une action létale qui ne se fait sentir que plusieurs jours après le traitement. En effet, les larves ne sont que faiblement affectées par le pyriproxyfène, ce qui peut poser certains problèmes opérationnels si les populations ne perçoivent pas immédiatement son action. Pour pallier à cet effet, les recherches se sont orientées ces dernières années vers des mélanges d'insecticides possédant des modes d'action différents. Sur *Ae. aegypti*, une combinaison composée de pyriproxyfène et de *Bti* a été évaluée en Malaisie (Lee *et al.*, 2005) alors qu'en laboratoire, le pyriproxyfène a été étudié en mélange avec le spinosad (Darriet & Corbel, 2006). Dans les deux cas, l'action du biolarvicide (centrée sur les larves de moustiques) combinée avec celle du pyriproxyfène (dont l'action est plus spécifiquement dirigée sur les nymphes et les adultes) a montré des résultats prometteurs pour le contrôle *d'Ae. aegypti*. Une complémentarité des actions qui a fait que le mélange a agi en synergie sur l'ensemble des stades pré-imaginaux des moustiques (Darriet & Corbel, 2006). L'action rapide des biolarvicides sur les larves pourrait donc faire disparaître les inconvénients liés à l'utilisation des inhibiteurs de croissance, à savoir la persistance des larves dans les milieux, plusieurs jours après le traitement.

Les formulations de pyriproxyfène disponibles sur le marché se présentent sous la forme de granules à 0,5 % ainsi que sous la forme de briquettes qui libèrent progressivement le produit actif dans les milieux traités. Ce larvicide extrêmement actif sur les populations pré-imaginales** des moustiques combiné à un conditionnement qui utilise la pointe de la technologie en matière de formulation fait de celui-ci un composé incontournable pour beaucoup de professionnels de la santé. Comme le spinosad, le pyriproxyfène a été notifié dans le cadre de la Directive européenne Biocides 98/8/CE et un dossier d'homologation a été déposé dans les délais fixés (30/04/2006). Il peut donc

continuer à être utilisé en attendant l'évaluation de son dossier d'homologation par la Commission européenne.

3.1.3. Le méthoprène (Classe U)

<u>Formule chimique</u> : [(*E*,*E*)-(±)-1-méthyléthyl11-méthoxy-3,7,11-triméthyl-2,4-dodécadiénoate]. Le méthoprène est un inhibiteur de la croissance des insectes qui appartient à la famille chimique des mimétiques d'hormone juvénile (type juvénoïde). Ce composé se caractérise par une action qui provoque un déséquilibre profond du système hormonal de l'insecte se traduisant par une inhibition du développement des nymphes de nombreux insectes et en particulier des moustiques. Ce composé présente une très faible toxicité sur les mammifères avec une dose létale 50 pour le rat par ingestion supérieure à 5 000 mg/kg (Tomlin, 2000).

Des tests de sensibilité effectués en laboratoire avec des larves de stade 3 de trois espèces de moustiques ont montré des CL_{50} de 0,004 1 mg/L pour *An. dirus*, de 0,003 4 mg/L pour *Ae. aegypti* et de 0,000 8 mg/L pour *Cx. quinquefasciatus* (Phonchevin *et al.*, 1985). En laboratoire toujours, les CL_{90} et les CL_{99} ont été de respectivement, 0,003 2 et de 0,034 mg/L pour *An. quadrimaculatus*, de 0,01 et 0,099 mg/L pour *Ae. aegypti* et de 0,027 et 0,096 mg/L pour *Cx. quinquefasciatus* (WHO, 2001).

Depuis plus de vingt ans, le méthoprène est utilisé dans de nombreux pays pour lutter contre les vecteurs de dengue. Aux doses de 0,05 et de 0,1 mg/L, le méthoprène sous sa forme microcapsules (CS) et suspension concentrée (SC) entraîne durant 3 à 5 semaines, des réductions d'émergences imaginales** d'*Ae. aegypti* de 98 à 100 %. A la même dose mais commercialisé sous sa forme concentré émulsifiable (EC), le méthoprène entraîne sur cette même espèce des réductions d'émergence de 85 à 91 % pendant 1 mois (WHO, 2001). L'OMS estime que ce produit peut-être utilisé sans danger pour traiter les eaux de boissons (WHO, 1985). A la dose de 0,1 mg/L, les formulations en briquettes et en granules sont efficaces sur *Ae. albopictus*. A la dose de traitement la plus élevée (10 mg/L), ces deux dernières formulations entraînent 100 % d'inhibition des émergences pendant cinq semaines (WHO, 2001). En Malaisie également, Sulaiman *et al.* (1994) rapportent une inhibition complète de l'émergence d'*Ae. albopictus* pendant 2 mois à la dose de 14 mg/L. Enfin, sur *Cx. quinquefasciatus*, les formulations SC et EC

induisent aux doses de 0,2 et de 0,4 mg/L, des réductions d'émergence de 72 % et 94 % pendant 3 à 5 semaines (WHO, 2001).

Le méthoprène est un inhibiteur de la croissance des insectes qui convient particulièrement aux programmes de lutte intégrée. Aux doses recommandées, ce larvicide agit efficacement sur les larves de moustiques tout en n'étant pas toxique pour les hommes et les autres vertébrés. Les formulations en briquettes et en microcapsules libèrent lentement le produit actif, ce qui confère une activité résiduelle plus grande du larvicide, notamment dans les milieux riches en matière organique (latrines, puisards, caniveaux …) et dans les marais salants. Quelques cas de résistance/tolérance des moustiques au méthoprène ont été signalés, notamment chez *Ochlerotatus nigromaculis* aux Etats-Unis (Cornel *et al.*, 2002), et *Culex quinquefasciatus* en Afrique de l'Est (Amin & White, 1984). Le méthoprène n'a pas été notifié dans le cadre de la Directive européenne Biocides 98/8/CE et ne peut donc plus être utilisé depuis le 01/09/2006.

3.1.4. La cyromazine (classe U)

Formule chimique : (*N*-cyclopropyl-1,3,5-triazine-2,4,6-triamine). La cyromazine est un inhibiteur de la croissance des insectes de la famille chimique des aminotriazines qui affecte le développement des larves et des nymphes d'insectes, dont les diptères. Le mode d'action de la cyromazine est encore mal connu ; toutefois son principal effet se traduit par une perturbation de la synthèse de la chitine entre les mues larvaires (inhibiteur de la croissance des insectes de type ecdysoïde) (Bel *et al.*, 2000). Cette molécule interfère aussi avec la synthèse de l'ADN en empêchant dans la cellule, l'intégration de la cytosine et de l'adénosine (Binnington & Retnakaran, 1991). Ce composé présente une faible toxicité sur les mammifères avec une dose létale 50 pour le rat par ingestion de 3 387 mg/kg (Tomlin, 2000).

Les études réalisées sur les moustiques sont actuellement peu nombreuses en laboratoire et inexistantes sur le terrain. Les tests de sensibilité en laboratoire ont montré des CL_{50} de 0,004 2 mg/L pour *An. dirus*, de 0.23 mg/L pour *Ae. aegypti* et de 0,006 2 mg/L pour *Cx. quinquefasciatus* (Phonchevin *et al.*, 1985). Des tests de sensibilité similaires sont en cours de réalisation sur *Ae. aegypti*, *Cx. quinquefasciatus* et *An. gambiae* sensibles et résistants aux insecticides, dans le cadre du programme WHOPES au laboratoire de Lutte contre les Insectes Nuisibles (LIN/IRD) à Montpellier.

Outre son application sur les cultures pour lutter contre certains ravageurs (mouche mineuse et moucheron), la cyromazine est utilisée pour le traitement des structures d'élevage. L'OMS préconise son utilisation pour lutter contre les larves de mouches aux doses de 0,5 à 1 g s.a./m^2 (WHO, 2006a). Toutefois, des cas de résistance à la cyromazine ont été décrits sur des populations de mouches domestiques (*Musca domestica*) récoltées au Brésil (Pinto & Prado, 2001), dans l'état du Mississipi (USA) (Tang *et al.*, 2002) et au Danemark (Kristensen & Japersen, 2003). Cette résistance à la cyromazine semblerait se croiser avec le diflubenzuron, un inhibiteur de la croissance des insectes de type ecdysoïde appartenant à la famille chimique des benzoylphénylurées (Shen & Plapp, 1990). A ce jour, aucune population de moustique n'a été identifiée résistante à la cyromazine, ce qui en fait un larvicide alternatif intéressant dans les zones où les résistances aux pyréthrinoïdes et aux organophosphorés demeurent un obstacle à la LAV. Toutefois, la cyromazine n'a pas été notifiée dans le cadre de la Directive européenne Biocides 98/8 et elle ne peut donc plus être utilisée depuis le 01/09/2006.

3.2. Les adulticides

3.2.1. Le chlorpyriphos-méthyl (Classe U)

Formule chimique : (0,0-diméthyl 0-3,5,6-trichloro-2-pyridyl phosphorothioate). Ce composé appartient au groupe chimique des organophosphorés qui inhibent l'acéthylcholinestérase, une enzyme intervenant dans la régulation de l'influx nerveux (Aldridge, 1950). Cet insecticide présente une faible toxicité sur les mammifères avec une DL_{50} pour le rat par ingestion supérieure à 3 000 mg/kg (Tomlin, 2000).

Déterminées en laboratoires sur différentes espèces de moustiques sensibles aux insecticides, les doses diagnostiques[3] du chlorpyriphos-méthyl ont été de 0,2 % (ou 72,8 mg/m^2) *sur Cx. quinquefasciatus* ; 0,4 % (ou 145,5 mg/m^2) sur *An. gambiae* et 0,8 % (ou 291,2 mg/m^2) sur *Ae. aegypti*. Ces doses diagnostiques largement inférieures à la dose diagnostique du malathion (5 %) montrent les fortes propriétés insecticides de ce composé (Darriet & Hougard, 2003a). Toujours en laboratoire, l'imprégnation de moustiquaires à la dose de 50 mg/m^2 de chlorpyriphos-méthyl a révélé l'existence d'un fort effet excitorépulsif de ce composé sur *An. gambiae* (Darriet *et al.*, 2005b). De plus,

[3] *Dose diagnostique* : dose qui correspond à 2 fois la DL100 observée sur la souche sensible de référence.

ce composé s'est avéré aussi efficace sur les moustiques sensibles d'*An. gambiae* que sur ceux résistants aux pyréthrinoïdes (*Kdr*). Une légère baisse d'efficacité du chlorpyriphos-méthyl a toutefois été observée sur des souches de *Cx. quinquefasciatus* résistants aux carbamates et aux organophosphorés (mutation $Ace.1^R$) (Darriet & Hougard, 2003a). Sur *Ae. aegypti*, cette mutation n'a jamais été mise en évidence et la probabilité de voir apparaître cette résistance est pratiquement nulle car cela nécessiterait un double événement mutationnel (Weill *et al.*, 2004). Les mécanismes de résistance connus aux organophosphorés chez *Ae. aegypti* sont dus à une surproduction ou à une amélioration des propriétés catalytiques des enzymes (estérases et/ou glutathion-S-transférases) intervenant dans la dégradation de ces molécules (Hemingway & Ranson, 2000).

Des études menées en cases expérimentales en Côte d'ivoire ont montré un taux de mortalité de 70 % sur *An. gambiae* avec l'utilisation de moustiquaires imprégnées de chlorpyriphos-méthyl à 250 mg/m^2 (Asidi *et al.*, 2004). La station expérimentale où s'est déroulée cette étude se situait dans une zone rizicole proche de la ville de Bouaké dans le centre de la Côte d'Ivoire, où *An. gambiae* se caractérisait par une prévalence de la mutation $Ace1^R$ (résistance aux organophosphorés et carbamates) d'environ 40 % (N'guessan *et al.*, 2003). Cette étude a montré que le chlorpyriphos-méthyl restait efficace sur les anophèles vecteurs de paludisme et ceci malgré la présence d'une proportion relativement élevée de moustiques résistants.

Il existe sur le marché de nombreuses formulations en concentré émulsifiable (EC) et des spécialités commerciales adaptées pour les pulvérisations ultra-bas volume (ULV). Le chlorpyriphos-méthyl est validé par l'OMS pour le traitement spatial contre les mouches (WHO, 2006a). Ses spécificités à la fois excitorépulsives et létales à l'encontre des moustiques adultes en font un insecticide de choix à utiliser dans le domaine de la santé publique. Le chlorpyriphos-méthyl a été notifié dans la Directive européenne Biocides 98/8/CE mais aucun dossier d'homologation n'a été déposé dans les délais fixés (30/04/2006). Suite à cela, aucune intention de dépôt de dossier en dernier recours n'a été adressée dans les délais fixés (14/09/2006). Ainsi, depuis cette dernière date, cette molécule n'est plus autorisée.

3.2.2. Le pyrimiphos-méthyl (Classe III)

<u>*Formule chimique* :</u> *O*-[2-(diéthylamino)-6-méthyl-4-pyrimidinyl] *O,O*-diméthyl phosphorothioate. Comme le chlorpyriphos-méthyl, ce composé appartient au groupe chimique des organophosphorés qui inhibent l'acéthylcholinestérase, une enzyme intervenant dans la régulation de l'influx nerveux (Aldridge, 1950). Cet insecticide est considéré comme peu dangereux pour les mammifères avec une DL_{50} pour le rat par ingestion de 1 414 mg/kg (Tomlin, 2000).

Le pyrimiphos-méthyl est un insecticide communément utilisé dans la lutte contre les moustiques adultes. Au laboratoire, la sensibilité au pyrimiphos-méthyl de populations sauvages d'*Ae. aegypti* et d'*Ae. albopictus* de Singapour a été comparée à des souches de référence sensibles appartenant à ces deux espèces. Les résultats ont montré que *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus* n'avaient pas développé de mécanisme de résistance à ce composé et ce, malgré son utilisation pendant plus de neuf ans dans des programmes de LAV (Ping *et al.*, 2001).

A la dose de 1 g/m^2, cet adulticide utilisé en imprégnation de moustiquaires a entraîné des mortalités de 100 % sur *An. gambiae* et *Cx. quinquefasciatus* (Kolaczinski *et al.*, 2000). Toutefois, sept mois après l'imprégnation, les mortalités n'étaient plus que de 5 % sur ces deux mêmes espèces de moustiques. La faible rémanence du pyrimiphos-méthyl est due à sa tension de vapeur élevée qui le diffuse rapidement dans l'atmosphère ambiante. En Gambie, des moustiquaires imprégnées de pyrimiphos-méthyl (à 1 g/m^2) ont entraîné des mortalités proches de 100 % sur *An. gambiae* mais seulement sur une période de trois mois (Miller *et al.*, 1991). Ces expériences ont montré que les doses élevées d'organophosphorés en font des insecticides peu adaptés pour le traitement des moustiquaires, dans la mesure où ils pourraient entraîner des effets indésirables à ces concentrations. En aspersions intradomiciliaires (traitement des murs et plafonds d'habitations), l'OMS recommande son utilisation aux doses de 1 à 2 g/m^2 (WHO, 2006a). Ce composé est également préconisé par l'OMS pour les pulvérisations spatiales dans les zones urbaines et rurales. Les doses recommandées sont de 230 à 330 g/ha de substance active lorsque les nébulisations sont faites à froid. Les nébulisations à chaud demandent moins d'insecticide puisque les concentrations préconisées sont de 180 à 200 g/ha de substance active (WHO, 2006a).

Récemment, le pyrimiphos-méthyl utilisé en association avec le *Bti* a fait l'objet d'une étude à Singapour sur *Ae. aegypti* (Chung *et al.*, 2001). La formulation concentré émulsifiable (EC) du pyrimiphos-méthyl mélangée à la suspension concentrée (SC) du

Bti a été pulvérisée à l'aide d'un thermonébulisateur aux doses de 100 g/ha de pyrimiphos-méthyl et de 150 L/ha de *Bti*. Les résultats de l'étude ont montré que le pyrimiphos-méthyl seul ne possède que peu d'efficacité sur les larves d'*Ae. aegypti* alors que son efficacité sur les adultes est particulièrement bonne. Avec le *Bti*, les larves seules étaient éliminées des gîtes. Le mélange du pyrimiphos-méthyl et du *Bti* a permis de détruire efficacement à la fois les larves et les adultes de moustiques. Seul ou en association avec un biolarvicide, le pyrimiphos-méthyl pourrait montrer d'intéressantes potentialités dans la lutte contre *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus*. Le pyrimiphos-méthyl a été notifié dans la Directive européenne Biocides 98/8/CE mais aucun dossier d'homologation n'a été déposé dans les délais fixés (30/04/2006). Suite à cela, aucune intention de dépôt de dossier en dernier recours n'a été adressée dans les délais fixés (11/07/2006). Ainsi, depuis cette dernière date, cette molécule n'est plus autorisée.

3.2.3. *Le naled (Classe II)*

<u>Formule chimique</u> *:* 1,2-dibromo-2,2-dichlorovinyl diméthyl phosphate. Comme le chlorpyriphos-méthyl, ce composé appartient au groupe chimique des organophosphorés qui inhibent l'acétylcholinestérase, une enzyme intervenant dans la dégradation de l'acétylcholine au niveau synaptique (Aldridge, 1950). Ce composé agit principalement par contact et par ingestion. Le naled est considéré comme modérément dangereux pour les mammifères avec une DL_{50} pour le rat par ingestion de 430 mg/kg (Tomlin, 2000).

Le naled est efficace sur de nombreux insectes (mouches, moustiques, simulies, blattes, puces, tiques, etc.). Aux Etats-Unis, ce composé est recommandé par l'Agence de Protection de l'Environnement (US EPA) pour la lutte contre les ravageurs des cultures et pour le contrôle des moustiques. Ce composé est préconisé par l'OMS en pulvérisations spatiales (224 g/ha) et intradomiciliaires (400 mg/m^2) pour le contrôle des mouches (WHO, 2006a).

Le naled semble être aussi efficace sur *Ae. albopitus* que sur *Ae. aegypti* (Robert & Olson, 1989). Aux Etats-Unis, son efficacité a été démontrée sur de nombreuses espèces de moustiques (*Culex sp, Aedes sp. et Anopheles sp.)* en pulvérisations spatiales ultra bas volume (ULV) à la dose de 22,4 g/ha (Mount *et al.*, 1996 ; Linley & Jordan, 1992*).* A noter toutefois, que quelques cas de résistance spécifique au naled ont été observés chez *Culex quinquefasciatus* en Amérique du Nord (Boike *et al.,* 1979). Il existe des formulations spécialement adaptées pour la lutte contre les moustiques,

notamment pour les pulvérisations spatiales ULV (DIBROM®, TRUMPET®). Le naled a été notifié dans la Directive européenne Biocides 98/8/CE et un dossier d'homologation a été déposé dans les délais fixés (30/04/2006). Il peut donc continuer à être utilisé en attendant l'évaluation de son dossier d'homologation par la Commission européenne.

3.2.4. Le pyrèthre (classe II)

Pas de formule chimique propre : Le pyrèthre est un mélange composé de 6 esters organiques (pyréthrine I + pyréthrine II + cinérine I + cinérine II + jasmolin I + jasmolin II) dérivés des fleurs de *Chrysanthemum cinerariaefolium*, qui appartient à la famille des Composées. La combinaison de ces six composants explique les propriétés létales et *Knock down** (*KD*) importantes du pyrèthre. Comme les pyréthrinoïdes, ce composé agit en perturbant la cinétique d'inactivation du canal sodium, entraînant ainsi la paralysie puis la mort de l'insecte (Lund & Narahashi, 1983). Tout en ayant une activité insecticide sur un grand nombre d'insectes (Silcox & Roth, 1994), le pyrèthre ne présente qu'une faible toxicité pour les mammifères (Satelle & Yamamoto, 1988) et se dégrade rapidement dans l'environnement (Katsuda, 1999).

L'OMS recommande l'utilisation du pyrèthre sur les puces directement dans les chambres à coucher et la literie à la dose de 2 g/L. En shampoing, le pyrèthre associé à un synergiste (PBO) peut être également appliqué sur les animaux à la dose de 20 g/L (WHO, 2006a).

Des tests de sensibilité au pyrèthre sont actuellement en cours de réalisation sur des moustiques d'*An. gambiae* sensibles et résistants aux pyréthrinoïdes, dans le cadre des activités insecticides du Centre Collaborateur de l'OMS au laboratoire de Lutte contre les Insectes Nuisibles (LIN/IRD) de Montpellier. Sur *Ae. aegypti* des études de sensibilité seront prochainement entreprises dans le cadre d'un projet de recherche sur les nouveaux composés insecticides, déposé à l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset). De même sur le terrain, des évaluations du pyrèthre sont en cours de réalisation sous l'égide de l'OMS. Ces études concernent l'efficacité de ce composé en imprégnation de moustiquaires, en aspersions intradomiciliaires et en traitement spatial.

En dépit de la longue histoire des pyréthrines naturelles et du nombre toujours croissant d'insectes résistants aux pyréthrinoïdes (mutation *Kdr*), peu de cas de résistance au pyrèthre ont été rapportés (Cochran, 1995). Le fait que le pyrèthre soit

constitué de plusieurs isomères pourrait être un atout en termes de sélection de la résistance. Ce composé se présente donc comme un alternatif prometteur pour le contrôle des moustiques adultes *d'Ae. aegypti* devenus résistants aux pyréthrinoïdes. Le pyrèthre a été notifié dans la Directive européenne Biocides 98/8/CE et aucun dossier d'homologation n'a été déposé dans les délais fixés (30/04/2006). Suite à cela, une intention de dépôt de dossier en dernier recours a été adressée dans les délais fixés (14/09/2006). Ainsi, cette molécule peut continuer à être utilisée en attendant le dépôt effectif d'un dossier d'homologation, dont la date limite a été fixée au 30/04/2008.

3.2.5. L'étofenprox (Classe U)

Formule chimique : 1-[[2-(4-éthoxyphényl)-2-méthylpropoxy]méthyl]-3-phénoxybenzène. Ce composé qui appartient à la famille chimique des pseudopyréthrinoïdes (absence de liaison ester) agit en perturbant la cinétique d'inactivation du canal sodium, entraînant la paralysie puis la mort de l'insecte (Lund & Narahashi, 1983). Cet insecticide est sans danger pour les mammifères avec une DL_{50} pour le rat par ingestion supérieure à 42 880 mg/kg (Tomlin, 2000). C'est d'ailleurs l'un des rares insecticides pyréthrinoïdes classé U par l'OMS.

L'étofenprox est un insecticide recommandé dans la lutte contre les moustiques depuis plus de 15 ans. Au Burkina Faso, le traitement des maisons à la dose de 1 g/m^2 avait entraîné par rapport au témoin, une diminution des taux d'entrées des anophèles dans les maisons de 70 %. De même, la présence de l'insecticide dans les habitations provoquait une exophilie induite de 94 %. Les effets à la fois dissuasif et irritant de l'étofenprox provoquent une forte diminution du nombre de moustiques qui entrent dans les maisons tout en repoussant vers l'extérieur ceux qui subissent l'action de l'insecticide. Au cours de cette étude, la mortalité d'*An. gambiae* et d'*An. funestus* avait été de 48 % (Darriet, 1991). L'OMS préconise désormais l'utilisation de l'étofenprox en aspersions intradomiciliaires à des doses comprises entre 100 et 300 mg/m^2 (WHO, 2006).

A la dose de 25 mg/m^2 en imprégnation de moustiquaires, l'étofenprox ne possède qu'un faible effet létal avec 30 % seulement de moustiques morts (Lemasson & Lechouarn, 1992). Par contre l'effet dissuasif est toujours aussi important avec une limitation du nombre de moustiques qui entrent dans les maisons de 83 %. Cette étude montre une fois encore la forte action insectifuge de l'étofenprox, action d'évitement qui

se traduit par un contact limité du moustique avec les substrats traités et donc des taux de mortalité relativement faibles. Cet effet insecticide faible doublé d'une action insectifuge forte n'est pas sans rappeler le mode d'action de la perméthrine. L'OMS recommande l'imprégnation des moustiquaires à la dose de 200 mg/m^2 (WHO, 2006a).

En traitement spatial également, l'OMS préconise son utilisation en ULV à froid ou à chaud aux doses de 10 à 20 g/ha de substance active. L'absence de liaison ester de l'étofenprox pourrait être un avantage en terme de gestion de la résistance dans la mesure où il serait moins facilement dégradé par les enzymes de détoxification de type estérases.

L'étofenprox étant un insecticide possédant une toxicité remarquablement faible sur les mammifères - bien inférieure à celle de la perméthrine -, son usage est polyvalent et s'étend de la pulvérisation à l'intérieur des habitations à l'imprégnation des moustiquaires en passant par les pulvérisations spatiales. L'étofenprox se trouve dans le commerce principalement sous les formes d'émulsion dans l'eau (EW), de poudre mouillable (WP) et de concentré émulsifiable (EC). L'étofenprox a été notifié dans la Directive européenne Biocides 98/8/CE et un dossier d'homologation a été déposé dans les délais fixés (30/04/2006). Il peut donc continuer à être utilisé en attendant l'évaluation de son dossier d'homologation par la Commission européenne.

3.3. Les moustiquaires imprégnées d'insecticides

Depuis plus de vingt ans, les moustiquaires imprégnées d'insecticides sont recommandées pour lutter contre les vecteurs du paludisme. Les pyréthrinoïdes sont les seuls insecticides recommandés par l'OMS pour les imprégnations, compte tenu de leur rapidité d'action, de leur fort pouvoir répulsif et irritant vis-à-vis des moustiques et de leur faible toxicité pour l'homme (Zaim *et al.*, 2000). Une moustiquaire imprégnée d'un pyréthrinoïde tue le moustique d'autant plus vite que l'effet KD* de l'insecticide est puissant. De surcroît, l'effet irritant de l'insecticide repousse les moustiques vers l'extérieur des habitations, ce qui diminue grandement le contact entre l'homme et le vecteur (Darriet *et al.*, 1984). La moustiquaire imprégnée d'insecticide représente donc un moyen de protection personnel et/ou communautaire extrêmement simple tout en étant doté d'une grande efficacité (Carnevale *et al.*, 1988). A titre d'exemple, l'utilisation de moustiquaires imprégnées de pyréthrinoïdes a permis de réduire d'environ 60 % la mortalité infantile en Gambie (Alonso *et al.*, 1993). La diminution semble toutefois moins

importante dans les zones à forte transmission que celles à transmission plus faible mais de façon générale, on estime que les moustiquaires imprégnées pourraient sauver annuellement 6 vies pour 1 000 habitants (Lengeler, 1998).

Les principaux insecticides pyréthrinoïdes recommandés par l'OMS (WHO, 2006a) pour les imprégnations de moustiquaires sont regroupés dans le tableau suivant :

Insecticides	**Formulations**	**Dosage (mg/m^2)**
alpha-cyperméthrine	Suspension concentrée 10 %	20 à 40
cyfluthrine	Emulsion (huile dans l'eau) 5 %	50
deltaméthrine	Suspension concentrée 1 % Tablette soluble dans l'eau 25 %	15 à 25
étofenprox	Emulsion (huile dans l'eau) 10 %	200
lambda-cyhalothrine	Microcapsules en suspension 2,5 %	10 à 20
perméthrine	Concentré émulsifiable 10 %	500

La bifenthrine n'est pas incluse dans ce tableau mais les nombreuses évaluations conduites en laboratoire et sur le terrain ont montré que cet adulticide possédait une grande efficacité sur la plupart des moustiques nuisants et vecteurs de maladies (Hougard *et al.*, 2002 ; Hougard *et al.*, 2003 ; Chouaibou *et al.*, 2006). Une validation par l'OMS devrait être effectuée prochainement.

Depuis une quinzaine d'années environ, la résistance des moustiques aux pyréthrinoïdes s'étend à presque toutes les régions du monde et représente par conséquent une menace pour l'efficacité des programmes de LAV. La recherche d'insecticides de remplacement et de stratégies alternatives pour les moustiquaires est devenue une priorité et c'est dans cette optique que furent évalués en laboratoire et sur le terrain des mélanges composés de pyréthrinoïdes (bifenthrine, lambda-cyhalothrine) et d'organophosphorés (chlorpyriphos-méthyl) ou de carbamates (carbosulfan) (Guillet *et al.*, 2000 ; Corbel *et al.*, 2002 ; Darriet *et al.*, 2003b ; Hougard *et al.*, 2003 ; Asidi *et al.*, 2005). Bien que ces mélanges aient montré de relativement bonnes performances contre les moustiques résistants, les résultats ont montré que les propriétés excitorépulsives des mélanges se renforçaient (effet additif) et généraient une diminution encore plus importante du temps de contact entre les moustiques et les moustiquaires traitées. Cette

relation directe de cause à effet a pour conséquence de ne pas induire d'effet de synergie mais seulement un effet additif au niveau de la mortalité (Darriet *et al.*, 2005). Le comportement du moustique s'avère donc capital dans l'efficacité des insecticides à utiliser seuls ou en association sur les moustiquaires.

A ce jour, les études menées sur le terrain sur *An. gambiae* ont montré que les moustiquaires imprégnées étaient toujours efficaces en zones de résistance aux pyréthrinoïdes et ce en terme de protection personnelle (Darriet *et al.*, 2000 ; Corbel *et al.*, 2004a) et collective (Henry *et al.*, 2005). Toutefois, il est actuellement très difficile de présager de l'efficacité des moustiquaires imprégnées de pyréthrinoïdes dans les zones où les moustiques seront devenus multirésistants aux insecticides (présence simultanée de mécanismes de résistance moléculaire et métabolique).

4. Autres molécules testées récemment en santé publique

Les molécules décrites ci-dessous possèdent des caractéristiques intéressantes, notamment dans leur capacité à ne pas induire de résistance croisée avec les pyréthrinoïdes et les organophosphorés. Toutefois, leur efficacité intrinsèque parfois limitée et/ou leur relative toxicité sur l'homme en font des composés difficiles à utiliser dans des programmes de LAV, en particulier contre les *Aedes*.

4.1. Le carbosulfan (classe II)

<u>*Formule chimique*</u> : 2,3-dihydro-2,2-diméthyl-7-benzofuranyl [(dibutylamino)thio] méthylcarbamate. Ce composé appartient au groupe chimique des carbamates qui inhibent l'acéthylcholinestérase, une enzyme intervenant dans la régulation de l'influx nerveux. Cet insecticide est considéré par l'OMS comme modérément dangereux sur les mammifères avec une DL_{50} pour le rat par ingestion de 250 mg/kg pour le mâle et de 185 mg/kg pour les femelles (Tomlin, 2000). La particularité du carbosulfan vient du fait qu'il se dégrade avec le temps en carbofuran, un métabolite de la famille des carbamates beaucoup plus toxique pour les mammifères et l'environnement. La DL_{50} du carbofuran sur le rat par ingestion est de 8 mg/kg, soit une toxicité 31 fois plus élevée sur les mâles et 23 fois supérieure sur les femelles.

De nombreuses études ont été réalisées avec ce composé en santé publique. En aspersions intradomiciliaires, le carbosulfan utilisé à la dose de 1 g/m^2 a entraîné une

mortalité de 94 % d'*An. gambiae* entrant dans les maisons (Darriet, 1998). La mortalité observée était rapide (90 % de moustiques morts au moment de la capture) et seulement 4 % des moustiques sont morts après 24 heures d'observation. Globalement, une réduction de 75 % du nombre d'anophèles entrant dans les maisons a été observée par rapport aux habitations qui n'avaient pas reçu de traitement insecticide (témoin). En imprégnation de moustiquaires, le carbosulfan utilisé à la dose de 300 mg/m^2 a induit une mortalité d'*An. gambiae* de 90 % ainsi qu'une réduction des taux de gorgement de 76 %. Concernant *Cx. quinquefasciatus*, 99 % des moustiques ont été retrouvés morts au moment de la capture et les taux de gorgement ont été réduits de 80 % (Guillet *et al.*, 2001). Une autre étude réalisée en Côte d'Ivoire a montré que le carbosulfan en imprégnation de moustiquaires possédait des propriétés insecticides remarquables sur des moustiques *d'An. gambiae* et de *Cx. quinquefasciatus* résistants aux insecticides (Kolaczinski *et al.*, 2000).

De même, les imprégnations de rideaux à la dose de 200 mg/m^2 de carbosulfan ont permis de réduire les taux d'entrée d'*An. gambiae* dans les habitations de 84 %. Dans des maisons différentes où les rideaux étaient imprégnés de perméthrine à la dose de 1 g/m^2, ces réductions d'entrées étaient seulement de 64 % (Fanello *et al.*, 2003). Comme pour les aspersions intradomiciliaires, le carbosulfan utilisé en imprégnation de rideaux possède un effet dissuasif qui limite considérablement le nombre de moustiques qui entrent dans les habitations traitées.

Malgré l'efficacité remarquable du carbosulfan sur les moustiques vecteurs, sa toxicité intrinsèque et surtout sa transformation en carbofuran, le rendent très peu utilisable pour une lutte larvaire ou spatiale contre les vecteurs d'arboviroses. Il n'en reste pas moins un insecticide efficace à manier avec beaucoup de précautions. Les formulations utilisées en santé publique sont principalement les poudres mouillables (WP) pour les pulvérisations intradomiciliaires et les suspensions concentrées (SC) pour le traitement des tissus et des moustiquaires. Ce composé ne figure pas dans la liste des insecticides notifiés dans la Directive européenne Biocides 98/8/CE et ne peut donc plus être utilisé depuis le 01/09/2006.

4.2. L'indoxacarb (pas de classification OMS)

Formule chimique : Méthyl (*S*)-7-chloro-2,5-dihydro-2-[[(méthoxycarbonyl)[4-(trifluoro=métoxy)phényl] amino]carbonyl]-indéno[1,2-*e*][1,3,4]oxadiazine-4*a*(3*H*)-

carboxylate. Ce composé est un insecticide de la famille des oxadiazines agissant par contact et par ingestion. Son mode d'action se situe au niveau des canaux sodiques (Harder *et al.*, 1996 ; Wing *et al.*, 1998 ; Wing *et al.*, 2000 ; Lapied *et al.*, 2001) et de certains récepteurs nicotiniques (Zhao *et al.*, 1999 ; Narahashi, 2002). Au niveau de l'insecte, l'indoxacarb est décarbométhoxylé en DCJW qui constitue la forme active de l'insecticide (Wing *et al.*, 1998). La DL_{50} orale de l'indoxacarb sur les rats mâles est de 1 732 mg/kg et de 268 mg/kg sur les rats femelles (Tomlin, 2000).

Cet insecticide possède un large spectre d'action (Harder *et al.*, 1996) et montre une bonne efficacité sur plusieurs espèces d'insectes nuisibles notamment les mouches domestiques (Sugiyama *et al.*, 2001). Concernant les moustiques, la CL_{50} de l'indoxacarb est de 0,007 9 mg/L sur les larves d'*Ae. aegypti* et de 0,054 mg/L sur les larves d'*An. gambiae* (Paul *et al.*, 2006). En applications topiques sur des femelles d'*An. gambiae*, les DL_{50} et DL_{95} sont respectivement de 7,89 et 102,75 ng/mg par femelle. L'indoxacarb ne semble pas posséder de propriétés excitorépulsives et son action insecticide est retardée (délai de 24 heures et plus pour voir apparaître de la mortalité). Les tests en cônes OMS et les tests tunnels réalisés sur des moustiquaires imprégnées ont montré que l'indoxacarb tuait 60 à 70 % des adultes pour des doses de 250 à 500 mg/m² (N'guessan *et al.*, 2007a). Seule une dose de 1 000 mg/m² permettait d'obtenir 100 % de mortalité. L'indoxacarb ne montre cependant pas de résistance croisée avec les insecticides usuels (carbamates, organophosphorés et pyréthrinoïdes). A noter que ce composé ne synergise pas l'action des pyréthrinoïdes (N'guessan *et al.*, 2007a). Aucune donnée d'efficacité sur le terrain n'est actuellement disponible pour ce composé. Son effet retardé associé à des doses d'insecticides élevées est un critère ne favorisant pas son utilisation prochaine pour la lutte contre les *Aedes*.

L'indoxacarb est principalement commercialisé sous les formes de poudre mouillable (WP) et de suspension concentrée (SC). Ce produit n'a pas été notifié dans le cadre de la Directive européenne Biocides 98/8/CE et ne peut donc plus être utilisé depuis le 01/09/2006.

4.3. Le chlorfénapyr (classe II)

<u>*Formule chimique*</u> : 4-bromo-2-(4-chlophényl)-1-(éthoxyméthyl)-5-(trifluorométhyl)=1*H*-pyrolle-3-carbonitrile. Le chlorfénapyr est un insecticide de la famille des pyrolles. Il agit par contact et par ingestion (Tomlin, 2000) en empêchant la synthèse de l'ATP au niveau

des mitochondries (Anon, 1995). Ce composé nécessite toutefois une activation *in vivo* par des enzymes de détoxification pour agir sur sa cible (Black *et al.*, 1994). La DL_{50} orale du chlorfénapyr sur les rats mâles est de 441 mg/kg et de 1 152 mg/kg sur les rats femelles (Tomlin, 2000).

Cet insecticide est utilisé pour lutter contre plusieurs espèces d'insectes et d'acariens nuisibles, notamment contre la mouche des cornes (Lovell *et al.*, 1990 ; Pimprale *et al.*, 1997 ; Sheppard & Joyce, 1998 ; Guglielmone *et al.*, 2000). En laboratoire, la CL_{50} du chlorfénapyr a été estimée à 0,001 6 mg/L sur les larves d'*Ae. aegypti* (Paul *et al.*, 2006). Une étude menée sur des adultes d'*An. gambiae* a montré que des moustiquaires imprégnées de chlorfénapyr à des doses de 100 et 250 mg/m^2 induisaient une mortalité équivalente ou supérieure à celle de la perméthrine (N'guessan *et al.*, 2007b). Toutefois, ce composé n'a pas montré de propriétés excitorépulsives sur les moustiques et la mortalité enregistrée n'est apparue qu'entre 48 h et 72 h après l'exposition (mortalité retardée). Le chlorfénapyr ne montre pas de résistance croisée avec les insecticides conventionnels tels que les pyréthrinoïdes, les carbamates et les organophosphorés (N'guessan *et al.*, 2007b). L'absence d'effet irritant et la mortalité différée du chlorfénapyr (type indoxacarb) font de cet insecticide un candidat peu prometteur pour la lutte contre les vecteurs d'arboviroses.

Le chlorfénapyr est principalement commercialisé sous les formes concentrées émulsifiables et suspensions concentrées (Tomlin, 2000). Contrairement aux autres molécules, ce composé a été notifié dans le cadre de la Directive européenne Biocides 98/8/CE et un dossier d'homologation a été déposé dans les délais fixés (30/04/2006). Il peut donc continuer à être utilisé en attendant l'évaluation de son dossier d'homologation par la Commission européenne.

4.4. Le dinotéfuran (pas de classification OMS)

<u>*Formule chimique*</u> : N-méthyl-N'-nitro-N''-[(tétrahydro-3-furanyl)méthyl]guanidine.

Le dinotéfuran découvert en 1998 est un insecticide de la famille des néonicotinoïdes qui agit par contact et par ingestion (Kodaka *et al.*, 1998). C'est un agoniste de l'acétylcholine qui perturbe les récepteurs nicotiniques synaptiques au niveau du système nerveux central (Tomizawa & Yamamoto, 1993 ; Tomizawa & Casida 2005). La DL_{50} du dinotéfuran sur les rats par ingestion est de 2 804 mg/kg (Tomlin, 2000).

Les néonicotinoïdes sont utilisés pour lutter contre plusieurs espèces d'insectes nuisibles et notamment les blattes (Kiriyama & Nishimura 2002 ; Elbert *et al.*, 1998 ; Tomlin 2000). En laboratoire, les CL_{50} du dinotéfuran sur les larves d'*An. gambiae*, d'*Ae. aegypti* et de *Cx*. *quinquefasciatus* ont été estimées respectivement à 0,17 mg/L, 0,21mg/L et 0,34 mg/L. En applications topiques sur des femelles d'*An. gambiae*, d'*Ae. aegypti* et de *Cx*. *quinquefasciatus*, les DL_{50} du dinotéfuran sont de 0,18 ng s.a./mg, 7,14 ng s.a./mg et 13,75 s.a./mg de moustique (Corbel *et al.*, 2004b). Bien que le dinotéfuran présente une efficacité 30 à 100 fois plus faible que les organophosphorés et les pyréthrinoïdes sur les moustiques sensibles, il ne montre cependant pas de résistance croisée avec les insecticides couramment utilisés en santé publique. A ce jour, aucune étude de terrain n'a été réalisée sur l'efficacité de ce composé sur les moustiques.

Les formulations disponibles sont des microcapsules en suspension (CS), des émulsions dans l'eau (EW), des gels et des sprays directement utilisables. Ce composé n'a pas été notifié dans la Directive européenne Biocides 98/8/CE et ne peut donc plus être utilisé depuis le 01/09/2006.

5. Conclusion

Dans cette étude, nous avons dressé une synthèse bibliographique des molécules insecticides déjà utilisées en santé publique (deltaméthrine, malathion, fénitrothion et *Bti*) ainsi que de celles ayant fait l'objet d'études récentes dans la lutte contre les moustiques. Pour lutter contre les larves de moustiques, quatre composés montrent des potentialités intéressantes : le spinosad, le pyriproxyfène, le méthoprène et la cyromazine. Pour les adulticides, cinq autres composés ont retenu notre attention : le chlorpyriphos-méthyl, le pyrimiphos-méthyl, le naled, le pyrèthre et l'étofenprox.

Les larvicides sélectionnés possèdent de nombreux avantages, à savoir peu ou pas de toxicité pour l'homme et l'environnement, des doses efficaces faibles, pas ou peu de résistance croisée avec les autres insecticides et des temps d'activité/efficacité souvent supérieurs aux composés habituellement utilisés en santé publique. Mis à part la cyromazine et le méthoprène, tous les larvicides présentés ont été notifiés dans le cadre de la Directive européenne Biocides 98/8/CE et un dossier d'homologation ou une intention de dépôt d'un dossier d'homologation a été déposé. Ils pourront donc continuer à être utilisés en France pour lutter contre les vecteurs d'arboviroses, sous réserve que

la Commission européenne se prononce pour une autorisation de chacune des molécules après examen de leur dossier d'homologation.

Concernant le spinosad, son statut de bio-insecticide est un atout aussi important que précieux pour son utilisation dans les situations écologiques fragiles. De surcroît, sa bonne efficacité sur les larves de moustiques à la fois sensibles et résistantes aux insecticides en fait un insecticide de choix pour la LAV. A signaler toutefois, qu'en absence de données, ce composé n'est pas recommandé par l'OMS pour le traitement des eaux de boisson. Nous avons également montré que le méthoprène et le pyriproxyfène possédaient une très faible toxicité pour les mammifères et une efficacité remarquable sur les populations pré-imaginales** de moustiques. Ces composés sont d'ailleurs recommandés par l'OMS pour le traitement des eaux de boisson. De surcroît, le pyriproxyfène est conditionné sous la forme de spécialités commerciales qui utilisent la pointe de la technologie en matière de formulation en permettant une libération progressive de la substance active (jusqu'à six mois). Ceci en fait donc un composé à privilégier pour lutter contre les *Aedes* en particulier dans les citernes d'eau de stockage. A noter toutefois, le peu d'activité du pyriproxyfène et du méthoprène sur les stades larvaires de moustiques ce qui peut représenter un obstacle sur le plan opérationnel (les communautés pouvant douter de l'efficacité du produit si les larves persistent dans les gîtes après le traitement). Enfin, nous avons vu que la cyromazine se caractérisait par un mode d'action aussi complexe qu'original, en agissant à la fois sur la synthèse de la cuticule de la larve de moustique et sur la synthèse de l'ADN.

Comme pour les larvicides énumérés ci-dessus, les adulticides sélectionnés dans ce mémoire présentent des avantages en termes de toxicité et d'efficacité sur les moustiques. Si tous les adulticides présentés dans cette synthèse bibliographique ont été notifiés dans la Directive européenne Biocides 98/8/CE, en revanche les dossiers du malathion, du chlorpyriphos-méthyl et du pyrimiphos-méthyl n'ont pas été déposés dans les délais fixés (30/04/2006) et aucune intention de dépôt d'un dossier d'homologation en dernier recours n'a été adressée dans les délais fixés (14/09/2006 pour le malathion et le chlorpyriphos-méthyl et 11/07/2006 pour le pyrimiphos-méthyl). Cela représente un obstacle en matière de LAV dans la mesure où ces insecticides présentent de réelles potentialités contre les moustiques vecteurs de maladies humaines.

Nous avons montré par exemple que le chlorpyriphos-méthyl était un insecticide classé U et qu'il était validé par l'OMS pour le traitement spatial contre les mouches. Ses spécificités à la fois excito-répulsives et létales à l'encontre des moustiques adultes et

son activité insecticide puissante sur les moustiques résistants aux organophosphorés pourraient en faire un insecticide de choix dans la lutte contre les vecteurs de dengue et de Chikungunya. A signaler également que le pyrimiphos-méthyl s'est montré efficace dans de nombreux pays d'Asie du Sud-est en pulvérisations spatiales à froid ou à chaud, contre les vecteurs d'arboviroses. Enfin, le naled est efficace sur de nombreux insectes (mouches, moustiques, simulies, blattes, puces, tiques, etc.). Aux Etats-Unis, ce composé est recommandé par l'Agence de protection de l'environnement (US EPA) pour la lutte contre les ravageurs des cultures et pour le contrôle des moustiques. Le naled est également l'un des rares organophosphorés notifiés et pour lesquels un dossier d'homologation a été déposé dans le cadre de la Directive européenne Biocides 98/8/CE. Parmi les autres candidats, le pyrèthre montre également d'intéressantes potentialités pour la LAV. Premièrement, en dépit du nombre toujours croissant d'insectes résistants aux pyréthrinoïdes (mutation *Kdr*), peu de cas de résistance à ce composé ont été rapportés. Le fait que le pyrèthre soit constitué de plusieurs isomères pourrait être un atout en terme de sélection de la résistance. Ce composé naturel très volatile et à fort effet KD* apparaît donc comme prometteur pour le contrôle des moustiques adultes *d'Ae. aegypti* en période épidémique. Enfin, nous avons montré que l'étofenprox était un insecticide possédant une toxicité exceptionnellement faible sur les mammifères (l'un des rares pyréthrinoïdes de classe U), et qu'il pourrait être utilisé de manière plus polyvalente en pulvérisation à l'intérieur des habitations, en imprégnation de moustiquaires et en traitement spatial.

En termes de protection individuelle et/ou communautaire, la moustiquaire imprégnée d'insecticide représente le moyen de lutte contre les vecteurs le plus simple tout en étant doté d'une grande efficacité. A titre d'exemple, l'utilisation des moustiquaires imprégnées de pyréthrinoïdes a permis de réduire d'environ 60 % la mortalité infantile due au paludisme en Gambie. Pour les vecteurs de dengue et de Chikungunya, même si les espèces *Ae. aegypti* et *Ae. albopictus* présentent un pic d'agressivité maximum en début et en fin de journée, les moustiquaires imprégnées d'insecticides protègent les nourrissons et les jeunes enfants qui dorment à ce moment de la journée et pour lesquels les produits répulsifs ne sont pas conseillés (pas de répulsif avant 30 mois, BEH, 2006).

Dans cette synthèse bibliographique, nous avons également rapporté les avantages et les inconvénients de quatre molécules insecticides récemment évaluées en

santé publique à savoir le carbosulfan, l'indoxacarb, le chlorfénapyr et le dinotéfuran. Ces quatre composés ont montré des potentialités intéressantes notamment dans leur capacité à ne pas montrer de résistance croisée avec les pyréthrinoïdes, les organophosphorés et les carbamates. Toutefois leurs propriétés intrinsèques (toxicité sur l'homme, doses efficaces fortes, absence d'effet KD*) en font des composés difficiles à utiliser dans des programmes de LAV, en particulier contre les *Aedes*.

Pour conclure, les larvicides et des adulticides développés dans cette synthèse bibliographique peuvent êtres considérés comme des alternatifs prometteurs pour les opérations de démoustication. Toutefois, l'efficacité de certains de ces composés est encore mal connue dans des conditions normales d'utilisation (terrain) et c'est pour cette raison qu'un projet intitulé « *Evaluation de nouveaux candidats insecticides et de nouvelles stratégies de lutte contre les moustiques vecteurs d'arboviroses* » a été déposé auprès de l'Afsset par le laboratoire de Lutte contre les Insectes Nuisibles de Montpellier (LIN/IRD) en collaboration avec le conseil général de la Martinique. A l'issue de ce projet, des données d'efficacité en laboratoire et sur le terrain seront obtenues pour les différents substituts sur des moustiques *d'Aedes aegypti* sensibles et résistants aux insecticides.

Notes :

* Effet *knock down* : c'est l'effet de paralysie des muscles et du système nerveux des insectes entraînant leur mort, suite au contact avec des insecticides de la famille des pyréthrinoïdes.

** "imaginal" vient de "imago" qui est la forme adulte d'un insecte. L'émergence imaginale est donc l'apparition d'insectes adultes à l'issue des mues imaginales (dernière mue qui fait passer l'insecte de l'état de nymphe à celui d'adulte).

Bibliographie

Aldridge W.N. 1950. Some properties of specific cholinesterase with particular reference to the mechanism of inhibition by diethyl *p*-nitrophenyl thiophosphate (E605) and analogues. *Biochemistry Journal*, 46 : 451-460.

Alonso P.L., Lindsay, S.W., Armstrong-Schellenberg, J.R.M., Konteh, M., Keita, K., Marshall, C., Phillips, A. , Cham, K. & Greenwood, B.M. 1993. A malaria control trial using insecticide-treated bed nets and targeted chemoprophylaxis in a rural area of The Gambia, West Africa. 5. Design and implementation of the trial. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg*, 87: 31-36.

Amin, A.M. and White, G.B. 1984. Resistance potential of *Culex quinquefasciatus* against the insect growth regulators méthoprène and diflubenzuron. *Entomologia Experimentalis et applicata*, 36: 69-76.

Anon, 1995. insecticide-miticide, American Cyanamid Company. Pages 1-20.

Asidi A.N., N'Guessan R., Koffi A.A., Curtis C.F., Hougard J.M., Chandre F., Corbel V., Darriet F., Zaim M. & Rowland M.W. 2005. Experimental hut evaluation of bed nets treated an organophosphate (chlorpyrifos-methyl) or a pyrethroid (lambdacyhalothrin) alone and in combination against insecticide resistant *Anopheles gambiae* and *Culex quinquefasciatus* mosquitoes. *Malaria Journal*, 4: 25.

Barjac (de). 1978. Une nouvelle variété de *Bacillus thuringiensis* très toxique pour les moustiques : *B. thuringiensis* var. *israelensis* sérotype H14. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences de Paris*, (série D), 286 : 797-800.

BEH. 2006. *Anonyme Direction Générale de la Santé. Comment se protéger des piqûres de moustiques vecteurs de Chikungunya*. N° Hors série, Janvier 2006. http://www.invs.sante.fr/beh/2006/.

Bel, Y., Wiesner, P. & Kayser, H. 2000. Candidate target mechanisms of the growth inhibitor cyromazine: studies of phenilalanine hydrolase, puparial amino acids and dihydrofolate reductase in dipterians insects. *Arch Insect Biochemistry Physiology*, 45: 69-78.

Binnington, K.C. & Retnakaran, A. 1991. *Physiology of the insect epidermis*. Eds Binnington, K.C. & Retnakaran, A., CSIRO, Australia, Melbourne.

Black, B.C., Hollingsworth, R.M., Ahammadsahib, K.I., Kukel, C.D. & Donovan, S. 1994. Insecticidal action and mitochondrial uncoupling activity of AC-303,630 and related halogenated pyrroles. *Pesticide biochemistry and physiology*, 50: 115-128.

Boike, A.H., Rathburn, J.R., Hallmon, C.F. & Cotterman, S.G. 1979. *Insecticide susceptibility levels of some Florida mosquitoes*. Proceedings of the Florida Anti-Mosquito Association. 62-67.

Bond, J.G., Marina, C.F. & Williams, T. 2004. The naturally derived insecticide spinosad is highly toxic to Aedes and Anopheles mosquito larvae. *Medical and Veterinary Entomology,* 18: 50-56.

Brengues, C., Hawkes, N.J., Chandre, F., Mc Carrolls, L., Duchon, S., Guillet, P., Manguin, S., Morgan, J.C. & Hemingway J. 2003. Pyrethroid and DDT cross-resistance in *Aedes aegypti* is correlated with novel mutations in the voltage-gated sodium channel gene*. Medical and Veterinary Entomology,* 17: 87-94.

Bret, B.L., Larson, L.L. Schoonover, J.R. Parks, T.C. & Thompson. G.D. 1997. Biological properties of spinosad. *Dow to Earth*, 52: 6-13.

Carnevale, P., Robert, V., Boudin, C., Halna, J.M., Pazart, L., Gazin, P., Richard, A., & Mouchet, J. 1988. La lutte contre le paludisme par des moustiquaires imprégnées de pyréthrinoides au Burkina Faso. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 81: 832-846.

Charles, J.F. & de Barjac, H. 1983. Action des cristaux de *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis* sur l'intestin moyen des larves d'*Aedes aegypti* L. en microscopie électronique. *Ann. Microbiol. (Institut Pasteur)*, 134A : 197-218.

Chouaibou, M., Simard, F., Chandre, F., Etang, J., Darriet, F. & Hougard, J.M. 2006. Efficacy of bifenthrin-impregnated bednets against *Anopheles funestus* and pyrethroid-resistant *Anopheles gambiae* in North Cameroon. *Malaria Journal*, 5: 77.

Chung, Y.K., S.G. Lam-Phua, Y.T. Chua, & R. Yatiman. 2001. Evaluation of biological and chemical insecticide mixture against *Aedes aegypti* larvae and adults by thermal fogging in Singapore. *Medical and Veterinary Entomology.,* 15: 321-327.

Cochran, D.G. 1995. *Insect resistance to pyrethrins and pyrethroids. In Pyrethrum flowers: production, chemistry, toxicology, and uses.* ed. J.E. Casida and G.B. Quistad. New York, NY ; Oxford, University Press: 234-248.

Corbel, V., Darriet, F., Chandre, F. & Hougard, J.M. 2002. Insecticides mixtures for mosquito net impregnation against malaria vector. *Parasite,* 9: 255-259.

Corbel, V., Chandre, F., Brengues, C., Akogbeto, M., Lardeux, F., Hougard, J.M. and Guillet, P. 2004a. Dosage dependent effects of permethrin-treated nets on the behaviour of *Anopheles gambiae* and the selection of pyrethroid resistance *Malaria Journal,* 3: 22.

Corbel, V., Duchon, S., Zaim, M. & Hougard, J.M. 2004b. Dinotefuran: A Potential Neonicotinoid Insecticide Against Resistant Mosquitoes. *Journal of medical entomology*, 41: 712-717.

Cornel, A.J., Stanich, A.M., McAbee, R.D. & Mulligan III, F.S. 2002. Hight level méthoprène resistance in the mosquito *Ochlerotatus nigromaculis* (Ludlow) in Central California. *Pesticides Management Science*, 58: 791-798.

Corriveau, R., Philippon, B. & Yébakima, A. 2003. *La dengue dans les départements français d'Amérique*. IRD éditions, collection expertise collégiale, Institut de Recherche pour le Développement, Paris.

Darriet, F., Robert V., Tho Vien N. & Carnevale P. 1984. *Evaluation de l'efficacité sur les vecteurs du paludisme de la perméthrine en imprégnation de moustiquaires intactes et trouées*. Document miméographié OMS, WHO/VBC/84.899 et WHO/MAL/84.1008 : 20 pages.

Darriet, F. 1991. Evaluation sur le terrain de l'efficacité de trois pyréthrinoïdes dans le cadre de la lutte contre les vecteurs du paludisme. *Parassitologia*, 33 : 111-119.

Darriet, F. 1998. *La lutte contre les moustiques nuisants et vecteurs de maladies*. Collection économie et développement, Coédition Karthala-ORSTOM : 114 pages

Darriet, F., N'guessan, R., Koffi, A.A., Konan, L., Doannio J.M.C., Chandre, F. & Carnevale, P. 2000. Impact de la résistance aux pyréthrinoïdes sur l'efficacité des moustiquaires imprégnées dans la prévention du paludisme : résultats des essais en cases expérimentales avec la deltaméthrine SC. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 93 :131-134.

Darriet, F & Hougard J.M. 2003a. *Resistance profile of chlorpyrifos-methyl to vector mosquitoes*. DOC/LIN/07/03: 6 pages.

Darriet, F., Corbel, V. & Hougard, J.M. 2003b. Efficacy of mosquito nets treated with a pyrethroid-organophosphorous mixture against Kdr- and Kdr+ malaria vector (*Anopheles gambiae*). *Parasite*, 10: 359-362.

Darriet, F., S. Duchon, & J.M. Hougard. 2005a. Spinosad: a new larvicide against insecticide resistant mosquito larvae. *Journal of the American Mosquito Control Association,* 21: 495-496.

Darriet, F., Hougard, J.M. & Corbel V. 2005b. Comportement d'*Anopheles gambiae* Kdr+ face à des moustiquaires bi-imprégnées d'insecticides pyréthrinoïdes et organophosphorés*. Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 98: 201-204.

Darriet, F & Corbel, V. 2006. Laboratory evaluation of pyriproxyfen and spinosad, alone and in combination, against *Aedes aegypti* mosquito larvae. *Journal of Medical Entomology.,* 43: 1190-1194.

DowElanco. 1994. *Spinosad technical guide*. DowElanco, Indianapolis,IN.

Elbert, A., Nauen, R. & Leicht, W. 1998. *Imidacloprid, a novel chloronicotinyl insecticide: biological activity and agricultural importance*. pp. 50-73. In I. Ishaaya and D. Degheele [eds.], Insecticides with novel modes of action: mechanism and application. Springer, Berlin, Germany.

Estrada, J.G & Mulla M.S. 1986. Evaluation of two new new insect growth regulators against mosquitoes in laboratory. *Journal of the American Mosquito Control Association,* 2: 57-60.

Fanello, C., Carneiro, I., Ilboudo-Sanogo, E., Cuzin-ouattara, N., Badolo, A. & Curtis C.F. 2003. Comparative evaluation of carbosulfan and permethrin impregnated curtains for preventing house-entry by the malaria vector *Anopheles gambiae* in Burkina Faso. *Medical and Veterinary Entomology,* 17: 333-338.

Georghiou, G.P., Wirth, M., Tran, H., Saume, F., Knudsen, A.B. 1987. Potential for organophosphate resistance in *Aedes aegypti* in the Caribbean area and neighboring countries. *Journal of Medical Entomology.,* 24: 290-294.

Goldberg L.H. & Margalit J. 1977. A bacterial spore demonstrating rapid larvicidal activity against *Anopheles sergentii*, *Uranotaenia unguiculata*, *Culex univitatus*, *Aedes aegypti* and *Culex pipens*. *Mosquito News*, 37: 355-358.

Guglielmone, A.A., Volpogni, M.M., Scherling, N., Cobenas, M.M., Mangold, A.J., Anziani, O.S., Ioppolo, M. & Doscher, M. 2000. Chlorfenapyr ear tags to control *Haematobia irritans* (L.) (Diptera: Muscidae) on cattle. *Veterinary Parasitology*, 93: 77-82.

Guillet, P., N'guessan, R., Darriet, F., Traoré-Lamizana, M., Chandre, F. & Carnevale, P. 2001. Combined pyrethroid and carbamate « two in one » treated mosquito nets: field efficacy against pyrethroid-resistant *Anopheles gambiae* and *Culex quinquefasciatus*. *Medical and Veterinary Entomology,* 15: 105-112.

Gubler, D.J. 1998. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clinical & Microbiology Revue,* 11: 480-496.

Gubler, D.J. 2004. Cities spawn epidemic dengue viruses. *Nature Medicine,* 10: 129-130.

Harder, HH., Riley, SL., McCann, SF. & Irving. S.N. 1996. *DPX-MP062 : a novel broad-spectrum, environmentally soft, insect control compound*. Proc. Brighton Crop. Prot. Conf. 449.

Hemingway, J. & Ranson, H. 2000. Insecticide resistance in insect vectors of human disease. *Annual Review Entomology*, 45: 371-391.

Henry, M.C., Assy, S., Rogier, C., Dossou-Yovo, J., Chandre, F., Guillet, P. & Carnevale, P. 2005. Protective efficacy of lambda-cyhalothrin treated nets in *Anopheles gambiae* pyrethroid resistance areas of Côte-d'Ivoire. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 73: 859-864.

Hofte, H & Witeley, H.R. 1989. Insecticidal crystal proteins of *Bacillus thuringiensis*. *Microbiology review*, 53: 242-255.

Hougard, J.M., Duchon, S,. Zaim M. & Guillet, P. 2002. Bifenthrin: A useful pyrethroid insecticide for treatment of mosquito nets. *Journal of Medical Entomology*, 39: 526-533.

Hougard, J.M., Corbel, V., N'guessan, R., Darriet, F., Chandre, F., Akogbéto, M., Baldet, T., Guillet, P., Carnevale, P. & Traoré-Lamizana, P. 2003. Efficacy of mosquito nets with insecticide mixtures or mosaics against insecticide resistant *Anopheles gambiae* and *Culex quinquefasciatus* (Diptera : Culicidae) in Côte d'Ivoire. *Bulletin of Entomological Research*, 93: 491-498.

IGASS. 2006. *Mission d'appui à la lutte contre le Chikungunya à la Réunion.* Rapport Janvier 2006 012. (http://www.chikungunya.net/Communique/rapportmission.htm).

InVS. 2006. *Surveillance de la dengue. Point épidémiologique hebdomadaire, situation à la semaine 2006-20 (du 15 au 21 mai 2006* (N°6).

Ishaaya, I., & A.R. Horowitz. 1992. Novel phenoxy hormone analog (pyriproxyfen) suppresses embryogenesis and adult emergence of sweet potato whitefly. *Journal of Economic Entomology*, 85: 2113-2117.

Kamimura, K., and R. Arakawa. 1991. Field evaluation of an insect growth regulator, pyriproxyfen, against *Culex pipiens pallens* and *Culex tritaeniorhychus*. *Japan Journal Sanitary Zoology*, 42: 249-254.

Katsuda, Y. 1999. Development of and future prospects for pyrethroid chemistry. *Pesticide Science,* 55: 775-782.

Kiriyama, K. & Nishimura, K. 2002. Structural effects of dinotefuran and analogues in insecticidal and neural activities. *Pesticides Management Science*, 58: 669-676.

Kodaka, K., Kinoshita, K., Wakita, T., Yamada, E., Kawahara, N. & Yasui, N. 1998. *MTI-446: a novel systemic insect control compound*. pp. 616-632. In Proceedings of the Brighton Crop Protect Conference-Pests and Diseases. BCPC, Farham, Surrey, United Kingdom.

Kolaczinsky, J.H., Fanello, C., Hervé, J.P., Conway, D.J., Carnevale, P. & Curtis, C.F. 2000. Experimental and molecular genetic analysis of the impact of pyrethroid and non-pyrethroid insecticide impregnated bednets for mosquito control in an area of pyrethroid resistance. *Bulletin of Entomological Research*, 90: 125-132.

Kristensen, M. & Jespersen, J.B. 2003. Larvicide resistance in *Musca domestica* (Diptera: Muscidae) populations in Denmark and establishment of laboratory strains. *Journal of Economic Entomology*, 96: 1300-1306.

Kuno, G. 1995. Review of the factors modulating dengue transmission. *Epidemiological Revue,* 17: 321-335.

Lapied, B., Grolleau, D.B. & Sattelle, B. 2001. Indoxacarb, an oxadiazine insecticide blocks insect neuronal sodium channels. *Br. J. Pharmacol*. 132: 587-595.

Lee, Y.W., J. Zairi, H.H. Yap, & C.R. Adanan. 2005. Integration of *Bacillus thuringiensis* H-14 formulations and pyriproxyfen for the control of larvae of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. *Journal of American Mosquito Control Association*, 21: 84-89.

Lemasson, J.J. & Lochouarn, L. 1993. *Evaluation en phase 2 de l'efficacité de quatre insecticides en imprégnation de moustiquaires contre les culicides à la station expérimentale de Soumousso, Burkina Faso*. Document Technique OCCGE n° 10050/93 : 15 pages.

Lengeler, C. 1998. *Insecticide treated bednets and curtains for malaria control*. The Cochrane Library Edition, Issue 3, Oxford.

Linley, J.R. & Jordan, S. 1992. Effects of Ultra Low Volume and thermal fog malathion scourge and Naled applications against cage adult Culicoides furens and Culex quinquefasiatus in open and vegetated terrain. *Journal of American Mosquito Control Association*, 8: 69-76.

Lovell, J.B., Wright, D.P., Gard, I.E., Miller, T.P., Treacy, M.F., Addor, R.W. & Kamhi, V.M., 1990. *An insecticide/acaricide from a novel class of chemistry*. Brighton Crop. Conf. 2-3, 37-42.

Lund, A.E. & Narahashi, T. 1983. Kinetics of Sodium Channel Modification as the Basis for the Variation in the Nerve Membrane Effects of Pyrethroids and DDT Analogs. *Pesticide Biochemistry & Physiology,* 20: 203-216.

Macoris, Mde. L., Andrighetti, M.T., Takaku, L., Glasse, C.M., Garbeloto, V.C. & Brocco, J.E. 2003. Resistance of *Aedes aegypti* from the state of Sao Paulo, Brazil, to organophosphates insecticides. *Mémoires de l'Institut Oswaldo Cruz*, 98: 703-708.

Mebrahtu, Y.B., Norem, J. & Taylor, M. 1997. Inheritance of larval resistance to permethrin in *Aedes aegypti* and association with sex ratio distortion and life history variation. *American Journal of the Tropical Medicine and Hygiene*, 56: 456-465.

Mekuria, Y., Gwinn, T.A., Williams, D.C. Tidwell, M.A. 1991. Insecticide susceptibility of *Aedes aegypti* from Santo Domingo, Dominican Republic. *Journal of American Mosquito Control Association*, 7: 69-72.

Miles, M & Dutton, R. 2000. *Spinosad, a naturally derived insect control agent with potential for use in glasshouse integrated pest management systems*. Mededelingen Faculteit Landbouwkundige en Toegepaste Biologische Wetenschappen Universiteit Gent. 65-2a: 393-400.

Miller, J.E., Lindsay S.W. & Armstrong, J.R.M. 1991. Experimental hut trials of bednets impregnated with synthetic pyrethroid or organophosphate insecticide for mosquito control in the Gambia. *Medical and Veterinary Entomology,* 5: 465-476.

Mount, A.G., Biery, L.T & Haile, D.G. 1996. A review of Ultra Low volume aerial sprays of insecticide for mosquito control. *Journal of American Mosquito Control Association*, 12: 601-618.

Najera, J.A. & Zaim M. 2002. *Lutte contre les vecteurs du paludisme. Critères et procédures de prises de décisions pour une utilisation raisonnée des insecticides*. Document WHO/CDS/WHOPES /2002.5.Rev.1. Geneva, Switzerland. 129 pages.

N'guessan, R., Darriet, F., Guillet, P., Carnevale, P., Traoré-Lamizana, M., Corbel, V., Koffi, A.A. & Chandre F. 2003. Resistance to carbosulfan in *Anopheles gambiae* from Ivory Coast, based on reduced sensitivity of acetylcholynesterase. *Medical and Veterinary Entomology,* 17: 1-7.

N’guessan, R., Corbel, V., Bonnet, J., Yates, A., Asidi, A., Akogbeto, M. & Rowland, M. 2007a. Evaluation of indoxacarb, an oxadiazine insecticide for the control of insecticide-resistant *Anopheles gambiae* s.s. (Diptera: Culicidae). *Journal of medical entomology*, 44(2): 270-276.

N’guessan, R., Boko , P., Odjo, A., Yates, A. & Rowland, M. 2007b. Chlorfenapyr: a pyrrole insecticide for the control of pyrethroid or DDT resistant *Anopheles gambiae* (Diptera: Culicidae) malaria vectors. *Acta Tropica*, 102(1): 69-78.

Narahashi, T. 2002. Nerve membrane ion channels as the target site of insecticides. *Mini Rev Med Chem*, 2: 419-32.

Okazawa, T., B. Bakote’e, H. Suzuki, H. Kawada, and N. Kere. 1991. Field evaluation of an insect growth regulator, pyriproxyfen, against *Anopheles punctulatus* on north Guadalcanal, Solomon Islands. *Journal of American Mosquito Control Association*, 7: 604-607.

Pant C.P., Mount G., Jatanasen S, & Mathis H.L. 1971. Ultra-low volume ground aerosol of technical malathion for the control of *Aedes aegypti*. *Bulletin of the World Health Organization*, 45: 805-817.

Pant, C.P., Mathis, H.L., Nelson, M.J. & Phanthumachinda B. 1974. A large-scale field trial of ultra-low-volume fénitrothion applied by a portable mist blower for the control of *Aedes aegypti*. *Bulletin of the World Health Organization*, 51: 409-415.

Paul, A., Harrington, L.C. & Scott, J.C. 2006. Evaluation of novel insecticides for control of dengue vector *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *Journal of Medical Entomology*, 43: 55-60.

Phonchevin, T., Upatham, E.S., Phantumanchinda B., Prasittisuk, C & Sukhapanth, N. 1985. Effects of cyromazin and methoprene on the developmental stages of *Anopheles dirus*, *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus* (Diptera : Culicidae). *Southeast Asian of the Journal Tropical Medicine Public Health*, 16: 240-247.

Pimprale, S.S., Besco, C.L., Bryson, P.K. & Brown, T.M., 1997. Increased susceptibility of pyrethroid-resistant tobacco budworm (Lepidoptera: Noctuidae) to chlorfenapyr. *Journal of economic entomology*, 90: 49-54.

Ping,L.T., Yatiman, R. & Gek, L.P. 2001. Susceptibility of adult field strains of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in Singapore to pirimiphos-methyl and perméthrine. *Journal of American Mosquito Control Association,* 17: 144-146.

Pinto, M.C. & Prado, A.P. 2001. Resistance of *Musca domestica* L. populations to cyromazine (insect growth regulator) in Brasil. *Mémoire de l'Institut Oswaldo Cruz*, 96: 729-732.

Ranque, P., Toure, Y.T., Soula, G., Du, L., Diallo, Y., Traore, O., Duflo, B. & Balique, H. 1984. Etude expérimentale sur l'utilisation de moustiquaires imprégnées de deltaméthrine dans la lutte contre le paludisme. *Parassitologia*, 26: 261-168.

Rawlins, S.C. & Ragoonansingh, R. 1990. Comparative organophosphorous insecticide susceptibility in Caribbean population *Aedes aegypti* and *Toxorynchites moctezuma*. *Journal of American Mosquito Control Association,* 6: 315-317.

Rawlins, S.C & Ou Hing Wan, J. 1995. Resistance in some Carrabean populations of *Aedes aegypti* to several insecticides. *Journal of American Mosquito Control Association,* 11: 59-65.

Robert, L.L. & Olson, J.K. 1989. Susceptibility of female of *Aedes albopictus* from texas to commonly used adulticides. *Journal of American Mosquito Control Association*, 5: 251-253.

Robert, V & Carnevale, P. Influence of deltamethrin treatment of bed nets on malaria transmission in the Kou Valley, Burkina Faso. *Bulletin of the World Health Organization*, 69:735-740.

Rodriguez Coto, M.M., Bisset Lascano, J.A., Molina de Fernandez, D. & Soca, A. 2000. Malathion resistance in *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus* after its use in *Aedes aegypti* control programs. *Journal of American Mosquito Control Association,* 16: 324-330.

Romi, R., Proietti, S., Di Luca, M. & Cristofaro, M. 2006. Laboratory evaluation of the bio insecticide Spinosad for mosquito control. *Journal of American Mosquito Control Association,* 22: 93-96.

Rosine, J. 1999. *Résistance d'*Aedes aegypti *et de* Culex quinquefasciatus *aux insecticides organophosphorés, biologiques et aux pyréthrinoïdes en Martinique et en Guadeloupe*. Mémoire DEA : Santé publique et e pays en voie de développement, Paris 6, Institut Santé et Développement : 76 p.

Rozendaal, J.A. 1999. *La lutte antivectorielle. Méthodes à usage individuel et communautaire*. [WHO] World Health Organization. Geneva, Switzerland.

Salgado, V.L. 1998. Studies on the mode of action of spinosad: insect symptoms and physiological correlates. *Pesticide Biochemistry & Physiology,* 60: 91-102.

Sattelle, D.B. and Yamamoto, D. 1988. Molecular targets of pyrethroid insecticides, *Advance in Insect Physiology,* 20: 147-213.

Seng, C.M., Setha, T., Chanta, N., Socheat, D., Guillet, P & Nathan M.B. 2006. Inhibition of adult emergence of *Aedes aegypti* in simulated domestic waterstorage containers by using a controlled-release formulation of pyriproxyfen. *Journal of American Mosquito Control Association,* 22: 152-154.

Shen, J.L. & Plapp F.W. 1990. Cyromazine resistance in the house fly (Diptera: Muscidae): genetics and cross resistance to diflubenzuron. *Journal of Economic Entomology*, 83: 1689-1697.

Sheppard, D.C. & Joyce, J.A. 1998. Increased susceptibility of pyrethroid-resistant horn flies (Diptera :Muscidae) to chlorfenapyr. *Journal of economic entomology*, 91: 398-400.

Sihuincha, M., E. Zamora-Perea, W. Orellana-Rios, J.D. Stancil, V. Lopez-Sifuentes, C. Vidal-Ore & G.J. Devine. 2005. Potential use of pyriproxyfen for control of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in Iquitos, Peru. *Journal of Medical Entomology,* 42: 620-630.

Silcox, C.A. & Roth, E.S. 1994. *Pyrethrum for pest control*. In. Casida, J.E., Quistad, G.B. (Eds), *Pyrethrum flowers*. Oxford University Press*, Oxford*: 285-301.

Sugiyama, S., Tsurubuchi, Y., Karasawa, A., Nagata, K., Kono, Y. & Shono, T. 2001. Insecticidal activity and cuticular penetration of indoxacarb and its *N*-decarbomethoxylated metabolite in organophosphorous insecticide-resistant and -susceptible strains of the housefly, *Musca domestica* (L.). *Journal of Pesticide Science*, 26: 117-120.

Sulaiman, S., Jeffery, J. & Sohadi, A.R. 1994. Residual efficacy of triflumuron and methoprene against the dengue vector *Aedes albopictus* (Skuse). *Bulletin of the Society of Vector ecology*, 19: 111-114.

Tang, J.D., Caprio, M.A., Sheppard, D.C. & Gaydon, D.M. 2002. Genetics and fitness costs of cyromazine resistance in the house fly (Diptera: Muscidae). *Journal of Economic Entomology*, 95: 1251-1260.

Tomizawa, M. & Yamamoto, I. 1993. Structure-activity relationships of nicotinoids and imidacloprid analogs. *Journal of Pesticide Science*, 18: 91-98.

Tomizawa M. & Casida J.E. 2005. Neonicotinoid insecticide toxicology: mechanisms of selective action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 45: 247-68.

Tomlin, C. 2000. *The pesticide manual*. 12th ed. British Crop Protection Council, London, United Kingdom.

Weill, M., Berthomieu, A., Berticat, C., Lutfalla, G., Negre, V., Pasteur, N., Philips, A., Leonetti, J.P., Fort, P. & Raymond, M. 2004. Insecticide resistance : a silent base prediction. *Curr Biology*, 14 : 552-553.

[WHO] World Health Organization. 1985. *Sécurité d'emploi des pesticides. Neuvième rapport du comité OMS d'experts de la biologie des vecteurs et de la lutte antivectorielle.* Série de rapports techniques, N° 720, Geneva, Switzerland.

[WHO] World Health Organization. 2001. *Report of the fourth WHOPES working group meeting. Review of: IR3535; KBR3023; (RS)-methoprene 20% EC; pyriproxyfen 0.5% GR and lambda-cyhalothrin 2.5% CS*. Document WHO/CDS/WHOPES/2001.2. Geneva, Switzerland.

[WHO] World Health Organization. 2004a. *Report of the seventh WHOPES working group meeting. Review of Vectobac WG, Permanet, Gokilaht-S-5EC*. Document WHO/CDS/WHOPES/2004.8. Geneva, Switzerland.

[WHO] World Health Organization. 2004b. *Pyriproxyfen in drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality*. Document WHO/SDE/WSH/03.04/113. Geneva, Switzerland.

[WHO] World Health Organization. 2005. *The WHO recommended classification of pesticides hazard and guidelines to classification: 2004*. Document WHO/IPCS/WA240/2005. Geneva, Switzerland.

[WHO] World Health Organization. 2006a. *Pesticides and their application for the control of vectors ans pests of public health importance*. Document WHO/CDS/WHOPES/GCDPP/2006.1. Geneva, Switzerland.

[WHO] World Health Organization. 2006b. *Report of the ninth WHOPES working group meeting. Review of Dimilin® GR and DT, Vectobac® DT, Aqua K-othrine®, Aqua Reslin Super®*. Document WHO/CDS/NTD/WHOPES/2006.2. Geneva, Switzerland.

[WHO] World Health Organization. 2007. Report of tenth WHOPES working group meeting. Geneva, Switzerland. (en préparation).

Williams., T., Valle, J. & Viňuela, E. 2003. Is the naturally-derived insecticide spinosad compatible with insect natural enemies? *Biocontrol Science and Technology*, 13: 459-475.

Wing, K.D., Schnee, M.E., Sacher, M. & Connair, M. 1998. A novel oxadiazine insecticide is bio-activated in lepidopteran larvae. *Arch. Insect Biochem. Physiol*, 37: 91-103.

Wing, K.D., Sacher, M., Kagaya, Y., Tsurubuchi, Y., Mulderig, M., Connair, M. & Schnee, M.E. 2000. Bioactivation and mode of action of the oxadiazine indoxacarb in insects. *Crop Protection*, 19: 537-545.

Xue, J.L., Cai, Q.X., Zheng, D.S. & Yuan Z.M. 2005. The synergistic activity between Cry1 Aa and Cry 1c from *Bacillus thuringiensis* against *Spodoptera exigua* and *Helicoverpa armigera*. *Letters in Applied Microbiology*, 40: 460-465.

Yapabandara, A.M., and C.F. Curtis. 2004. Control of vector and incidence of malaria in an irrigated settlement scheme in Sri Lanka by using the insect growth regulator pyriproxyfen. *Journal of American Mosquito Control Association*, 20: 395-400.

Yébakima, A. 1991. *Recherches sur Aedes aegypti et Culex quinquefasciatus en Martinique : écologie larvaire, résistance aux insecticides, application à la lutte*. Thèse de l'Etat, Université de Montpellier II : 210 pages.

Zaim, M., Aitio, A., Nakashima, N., 2000. Safety of pyrethroid-treated nets. *Medical and Veterinary Entomology,* 14: 1-5.

Zhao, X., Nagata, K., Marszalec, W., YEH, J.Z. & Narahashi, T. 1999. Effects of the oxadiazine insecticide indoxacarb, DPX-MP062, on neuronal nicotinic acetylcholine receptors in mammalian neurons. *Neurotoxicology*, 20: 561-70.

ANNEXE

Tableau comparatif des larvicides

substance active	famille chimique	Mode d'action	Statut 98/8	Classement OMS	prix	résistance	dose d'utilisation (mg/L)*	persistance d'action
Bti	biolarvicides	toxines entomopathogènes	notifié et dossier déposé	-	moyennement cher	aucune	1 à 5	3 à 8 semaines
spinosad	biolarvicides (naturalytes)	cible les récepteurs GABA et nicotiniques	notifié et dossier déposé	-	cher	aucune	0,1 à 0,5	10 à 12 semaines
pyriproxyfène	analogue d'hormone juvénile	juvénoïde inhibiteur de la nymphose	notifié et dossier déposé	U	moyennement cher	aucune	0,02 à 0,05	6 semaines
méthoprène	analogue d'hormone juvénile	juvénoïde inhibiteur de la nymphose	non notifié	U	bon marché	faible	0,05 à 0,1	3 à 5 semaines
cyromazine	aminotriazines	ecdysoïde Inhibiteur des mues larvaires	non notifié	U	?	aucune	-	-

* doses recommandées par l'OMS

Tableau comparatif des adulticides

substance active	famille chimique	mode d'action	statut 98/8	Classement OMS	prix	résistance
fénitrothion	organophosphorés	inhibition de l'acétylcholinestérase	notifié et intention de dossier	II	-	faible à modérée
malathion	organophosphorés	inhibition de l'acétylcholinestérase	notifié mais pas de dossier déposé	III	le moins cher	faible à modérée
deltaméthrine	pyréthrinoïdes	perturbation de la cinétique d'inactivation du canal sodium	notifié et dossier déposé	II	-	modérée à forte
chlorpyriphos-méthyl	organophosphorés	inhibition de l'acétylcholinestérase	notifié mais pas de dossier déposé	U	-	faible
pyrimiphos-méthyl	organophosphorés	inhibition de l'acétylcholinestérase	notifié mais pas de dossier déposé	III	-	faible
naled	organophosphorés	inhibition de l'acétylcholinestérase	notifié et dossier déposé	II	-	faible à modérée
pyrèthre	pyréthrines naturelles	perturbation de la cinétique d'inactivation du canal sodium	notifié et intention de dossier	II	plus cher	faible à modérée
étofenprox	pseudo-pyréthrinoïdes	perturbation de la cinétique d'inactivation du canal sodium	notifié et dossier déposé	U	très bon marché	modérée à forte

Tableau comparatif des adulticides (suite)

		aspersion intradomiciliaire		imprégnation de moustiquaires		aspersion spatiale avec nébulisation à froid		aspersion spatiale avec nébulisation à chaud	
substance active	famille chimique	dose d'utilisation (g/m²)*	persistance d'action	dose d'utilisation (g/m²)*	persistance d'action	dose d'utilisation (g/ha)*	persistance d'action	dose d'utilisation (g/ha)*	persistance d'action
fénitrothion	organophosphorés	2	3 à 6 mois	-	-	250 à 300	-	250 à 300	-
malathion	organophosphorés	2	2 à 3 mois	-	-	112 à 600	-	500 à 600	-
deltaméthrine	pyréthrinoïdes	0,02 à 0,025	3 à 6 mois	0,02 à 0,025	4 à 6 mois	0,5 à 1	-	0,5 à 1	-
chlorpyriphos-méthyl	organophosphorés	-	-	0,05 à 0,25**	-	-	-	-	-
pyrimiphos-méthyl	organophosphorés	1 à 2	-	1	3 mois	230 à 330	-	180 à 200	-
naled	organophosphorés	-	-	-	-	22,4	-	57 à 114	-
pyrèthre	pyréthrines naturelles	-	-	-	-	5***	-	10***	-
étofenprox	pseudo-pyréthrinoïdes	0,1 à 0,3	-	0,2	-	10 à 20	-	10 à 20	-

* doses recommandées par l'OMS

** le chlorpyriphos-méthyl n'est pas recommandé par l'OMS pour les imprégnations de moustiquaires. Les doses de 0,05 et 0,25 g/m^2 ont été évaluées en laboratoire et sur le terrain (en cases expérimentales), dans le cadre de programmes de recherche.

*** doses prochainement testées en condition naturelle par l'IRD

))) afsset •)))

agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail

Evaluation des risques liés à l'utilisation des produits insecticides d'imprégnation des moustiquaires et des vêtements

dans le cadre de l'épidémie de

Chikungunya sur l'Île de La Réunion

Saisine «n° 2006/007»

RAPPORT

du groupe de travail Afsset

« Produits d'imprégnation des moustiquaires et des tissus »

Avril 2007

253 Avenue du Général Leclerc - 94701 MAISONS-ALFORT CEDEX
☎ 01 56 29 19 30 - 🖷 01 43 96 37 67 - http://www.afsset.fr

GROUPE DE TRAVAIL :

Membres :

- Pierre CARNEVALE, entomologiste médical - expert OMS – Directeur de recherche émérite IRD,
- Frédéric DARRIET, entomologiste médical, IRD,
- François HUBERT, toxicologue, membre du CES « biocides »,
- Pascal DELAUNAY, entomologiste médical, CHU de Nice,
- Xavier DEPARIS, Pr d'épidémiologie et de santé publique, épidémiologiste, Service de Santé des Armées,
- Jean-Philippe JAEG, toxicologue, membre du CES « biocides »,
- Fabrice LEGROS, parasitologue, IRD, mis à disposiition du CNR PALUDISME-Université Paris 6,
- Frédéric PAGES, épidémiologiste et entomologiste médical, Service de Santé des Armées,
- Vincent ROBERT, entomologiste médical, Directeur de recherche IRD,

Coordination scientifique :

- Olivier BRIAND, AFSSET, chef de projets scientifiques
- Christophe ROUSSELLE, AFSSET, chef d'unité substances chimiques,

Secrétariat administratif :

- Romy COLLET, AFSSET, Assistante,

AUDITION DE PERSONNALITES EXTERIEURES :

- Isabelle QUATRESOUS, InVS, épidémiologiste, (réunion du 18/12/06)
- Evelyne FALIP, DGS, en charge du dossier « Chikungunya », DeSUS, (réunion du 31/01/07)

ADOPTION DU RAPPORT :

Ce rapport a été soumis pour commentaires au CES :

- Evaluation des risques liés aux substances et produits biocides,

Après prise en compte des commentaires, le rapport a été approuvé par les membres du CES le : 3 mai 2007 et la validation de l'avis correspondant s'est faite par voie électronique entre le 4 mai et le 28 mai 2007.

MOTS CLES :

Chikungunya ; Île de la Réunion ; insecticide, produit d'imprégnation, moustiquaire, vêtements, perméthrine, deltaméthrine,

SOMMAIRE

Résumé

Dans le cadre de l'épidémie de Chikungunya qui a sévit sur l'Île de la Réunion, l'utilisation de moustiquaires et/ou de vêtements imprégnés d'insecticides ont été recommandés. Il s'agissait notamment de protéger les femmes enceintes et les enfants de moins de 30 moins pour lesquels il n'existait pas de recommandations quant à l'usage des produits répulsifs. Dans la perspective d'une reprise de l'épidémie, il convenait d'évaluer la toxicité à court, moyen et long termes d'un usage répété de ces moyens de protection ; et de leur efficacité vis-à-vis du vecteur *Aedes albopictus*.

Les experts, sur la base de la littérature et des recommandations internationales (notamment celles de l'OMS) ont identifiés les produits disponibles sur le marché, et les dangers associés. Des scenarii d'utilisation ont ensuite été proposés et les expositions correspondantes évaluées.

La perméthrine et la deltaméthrine sont les deux substances actives couramment utilisées en imprégnation des tissus. Si, dans un premier temps, l'efficacité d'une moustiquaire pour se prémunir des attaques d'un moustique à activité diurne, comme *Aedes,* peut surprendre, les experts ont montré que l'intérêt en termes de transmission de la maladie était important. L'isolement des malades suspectés de Chik sous moustiquaire permet d'éviter que les moustiques venant se nourrir de leur sang ne se contaminent et infestent d'autres personnes. Les moustiquaires permettent par ailleurs de protéger les populations vulnérables comme les jeunes enfants qui ne marchent pas encore, les personnes alitées ou bien encore les femmes enceintes. Les experts ont recommandé d'utiliser préférentiellement les moustiquaires pré-imprégnées industriellement à longue durée d'action dont l'évaluation n'a pas mis en évidence de risque particulier. Enfin, les experts ont montré que l'utilisation de vêtements imprégnés pouvait également apporter une protection supplémentaire notamment pour les populations dont l'activité ne leur permettait pas de séjourner sous une moustiquaire. Ce travail a été accompagné de recommandations d'usage afin de garantir la sécurité des utilisateurs.

Enfin, les experts ont souligné que ces recommandations pouvaient être applicables à d'autres contextes épidémiques que celui de l'Île de la Réunion dans la mesure où le comportement du moustique vecteur était comparable à celui d'*Aedes*.

Liste des tableaux

Liste des figures

1 Objet, contexte et modalités de traitement de la saisine

1.1. Objet de la saisine

Dans le cadre de la gestion de la crise due à l'épidémie de Chikungunya sur l'Île de La Réunion, le Directeur Général de la Santé (DGS-Ministère de la Santé), et le Directeur de la Prévention des Pollutions et des Risques (DPPR-Ministère de l'Ecologie et du Développement Durable) ont confié le 22 août 2006, à l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset), une saisine relative à l'évaluation des risques liés à l'utilisation des produits insecticides d'imprégnation des moustiquaires et des vêtements,.

Des recommandations, encourageant l'utilisation de moustiquaires ou de vêtements imprégnés ont été émises par plusieurs organismes (Afssaps, Conseil supérieur d'hygiène publique de France…) notamment pour la protection des enfants de moins de 30 mois et des femmes enceintes. Dans la perspective d'une reprise de l'épidémie, il convenait de préciser les conditions d'utilisation de ces moyens de protection et d'évaluer la toxicité à court, moyen et long termes de leur usage répété.

C'est pourquoi l'Afsset s'est vu confier, en lien avec les organismes compétents, une évaluation de ce risque selon les axes suivants :

- Identifier les produits insecticides recommandés et utilisés pour l'imprégnation des moustiquaires et des vêtements,
- Collecter et analyser les informations disponibles sur la toxicité à court, moyen et long termes de ces produits et identifier le cas échéant les principales lacunes,
- Estimer les concentrations en produits insecticides dans les tissus imprégnés en fonction des recommandations d'emploi des produits identifiés,
- Evaluer les risques à court, moyen et long termes de ces produits aux concentrations estimées, pour les enfants de moins de 30 mois, les femmes enceintes et les adultes, en fonction notamment des durées de contact et en prenant en compte dans la détermination des scénarii d'exposition les plus appropriés la possibilité d'un usage combiné de ces deux types de protection au cours d'une même journée,
- Synthétiser les données bibliographiques sur l'efficacité de ces modes de protection, selon la population utilisatrice,
- Synthétiser les évaluations relatives aux risques et aux bénéfices de ce type de traitement, les assortir de recommandations quant aux conditions optimales d'utilisation en contexte épidémique.

1.2. Contexte de la saisine

Cette saisine s'inscrit dans le cadre des travaux, déjà conduits par l'Afsset ou en cours d'instruction, sur les évaluations des produits de lutte anti-vectorielle dans le cadre de la gestion de la crise de Chikungunya sur l'Ile de La Réunion :

- Saisine du 26 janvier 2006 de la DGS et de la DPPR, sur l'évaluation des dangers et des risques liés à l'usage de la substance active biocide téméphos, en vue d'une demande d'usage essentiel,

- Saisine du 10 février 2006 de la DGS, de la Direction des Relations du Travail (DRT) et de la DPPR, sur l'évaluation comparée des dangers et des risques liés à l'usage des produits de lutte anti-vectorielle adulticides, et demande complémentaire du 24 août 2006 pour évaluer l'efficacité des substituts potentiels,
- Saisine du 24 août 2006 de la DGS, la DRT et la DPPR, sur l'évaluation comparée des dangers et des risques liés à l'usage des produits larvicides utilisables en lutte anti-vectorielle.

1.3. Traitement de la saisine

A l'issue de la présentation de la saisine 2006/007 au Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Evaluation des risques liés aux substances et produits biocides » le 21 septembre 2006, il est apparu, compte-tenu de la spécificité de la demande et de la charge de travail déjà très importante de ce CES que cette évaluation devait être confiée à un groupe de travail dédié. La création d'un GT sous l'égide de ce CES et dont le secrétariat scientifique serait confié à l'afsset a donc été proposée.

La composition de groupe de travail a été réalisée de la manière suivante :

- les missions du GT ont été présentées au CES « Evaluation des risques liés aux substances et produits biocides» le 05 octobre 2006 et un appel à candidature a été lancé auprès de ses membres; 2 experts du CES : Mr HUBERT et Mr JAEG se sont proposés pour participer à ce GT.
- les ministères ayant demandé dans la saisine de se rapprocher des organismes compétents, une consultation des contacts dont dispose l'Afsset auprès de l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD), de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et auprès des services de santé des armées a été faite afin d'associer les compétences d'entomologistes et d'acteurs du terrain;

Après réception des CV et DPI des experts candidats, un examen de l'ensemble des éléments disponibles en date du 04 octobre 2006 a été réalisé lors d'une réunion réunissant les services de l'Agence concernés afin de s'assurer de l'adéquation des compétences avec les missions du GT et l'absence de conflit d'intérêt.

La composition du groupe, à l'issue de cette réunion, était donc la suivante :

- Pierre CARNEVALE, entomologiste médical - expert OMS – Directeur de recherche émérite IRD,
- Xavier DEPARIS, Pr d'épidémiologie et de santé publique, épidémiologiste, Service de Santé des Armées,
- François HUBERT, toxicologue, membre du CES « biocides »,
- Jean-Philippe JAEG, toxicologue, membre du CES « biocides »,
- Frédéric PAGES, épidémiologiste et entomologiste médical, Service de Santé des Armées,
- Fabrice LEGROS, parasitologue, IRD mis à disposition du CNR Paludisme-Université Paris 6,
- Vincent ROBERT, entomologiste médical, Directeur de recherche IRD,
- Frédéric DARRIET, entomologiste médical, ingénieur IRD,

Lors de la première réunion du GT, le groupe d'experts a tenu à associer les compétences d'un entomologiste médical, en charge de la surveillance des populations d'*Aedes albopictus* dans la

région Provences-Alpes-Côte d'Azur. Après examen de ses compétences et de sa DPI et en absence de conflit d'intérêt, Pascal DELAUNAY, entomologiste médical, CHU de Nice, a rejoint le groupe lors de la seconde réunion du 18 décembre 2006.

Le groupe s'est réuni à 3 reprises (30/10/06 ; 18/12/06 ; 31/01/07).

Au début de la première réunion, un fond documentaire constitué par l'Afsset a été remis aux membres du GT (la liste des documents est jointe en annexe xxx de ce rapport)

Lors de la réunion du 18/12/06 Madame Isabelle Quatresous, épidémiologiste à l'InVS a été auditionnée et lors de la réunion du 31/01/07, Madame Evelyne FALIP de la DGS.

2 Analyse de la saisine par les experts du GT

Les membres du groupe ont immédiatement souhaité insister sur le contexte particulier, que constitue l'Epidémie de Chikungunya sur l'Île de La Réunion et précisé que :

- les recommandations émises par le GT ne devront pas être sorties de ce contexte ni être extrapolées à la protection en dehors d'une situation épidémique,
- à l'inverse, ces recommandations pourront éventuellement être applicables à d'autres zones épidémiques que l'Île de La Réunion, notamment les départements français des Amériques, à condition de s'assurer que le comportement du moustique vecteur soit le même.

Les experts ont décidé de traiter la saisine en deux temps :

- le premier destiné à l'évaluation dans ce contexte des moustiquaires pré-imprégnées faisant déjà l'objet de recommandations par l'OMS dans le cadre de la lutte contre le paludisme,
- le second destiné à l'évaluation des produits d'imprégnation des moustiquaires et autres textiles (rideaux, vêtements…) ne faisant actuellement pas l'objet de recommandations précises par l'OMS.

A l'issue de la première étape, une note a été adressée à la DGS, la DPPR et la DGT en date du 15 décembre 2006.

Par ailleurs, les experts ont indiqué d'emblée que les données actuellement disponibles à leur connaissance permettant d'évaluer quantitativement l'efficacité de ces moyens de lutte contre la transmission du virus risquaient de ne pas être suffisantes pour répondre de manière précise à la question de la saisine relative aux bénéfices de ce mode de protection. Cette question implique en effet de connaître parmi la population qui utilise des moustiquaires imprégnées, quelle est la proportion de personnes protégées de la contamination, comparativement à la population qui n'utilise pas ces moyens. De telles données n'existent pas. Les experts s'accordent donc à dire que seule l'efficacité de la moustiquaire vis-à-vis du vecteur, c'est à dire vis-à-vis de la protection contre les piqures pourra être évaluée. Il est rappelé à cette occasion que l'action de la moustiquaire est complexe et que son efficacité ne se réduit pas à la protection de la personne qui est installée dessous. Les moustiques pourront être tués par les produits d'imprégnation, ce qui va donc réduire la pression d'infestation. A l'inverse, les moustiques chassés par les produits d'imprégnation de la moustiquaire iront piquer plus loin et donc une autre fraction de la population pourra être exposée au virus.

C'est pourquoi, selon les experts, il est important de bien différencier le bénéfice de l'utilisation des moustiquaires pour les personnes qui s'abritent dessous mais aussi, dans le cas des moustiquaires imprégnées et à condition que le produit d'imprégnation exerce un réel effet insecticide, pour les personnes présentes à proximité mais à l'extérieur de la moustiquaire pourront qui également recevoir une certaine protection. Il est nécessaire de préciser que l'effet insecticide peut s'exercer avec certains produits plusieurs heures après le contact, ce qui dans ce cas limite la protection des personnes à proximité de la moustiquaire. De même, si le produit exerce uniquement un effet insectifuge, les personnes à proximité de la moustiquaire risquent d'être piquées davantage. Il conviendra également d'évaluer les moustiquaires de portes et de fenêtres qui empêchent les

moustiques de rentrer dans la maison, protégeant ainsi tous ceux qui sont à l'intérieur mais avec un risque d'augmenter la pression d'infestation à l'extérieur de la maison.

Enfin, les experts ont souhaité insister sur les points suivants :

- le principal moyen de protection ayant un impact réel en termes de santé publique est la destruction des moustiques, adultes ou larves avec des produits insecticides, et des gites larvaires par des aménagements de l'environnement, et ce, dans le cadre des opérations de démoustication,
- l'emploi de moustiquaires et textiles imprégnés peut présenter un intérêt en termes de protection des populations et notamment des personnes à risques. Il s'agit notamment des enfants, des femmes enceintes, même si ces populations ne sont pas spécialement à risques vis-à-vis des *Aedes* (des études ont même montré, pour les anophèles en tout cas, que les moustiques piqueraient moins les bébés/enfants que les adultes), elles peuvent présenter une plus grande sensibilité vis-à-vis d'une infection virale,
- il y aurait un intérêt, cette fois en terme non plus de protection individuelle mais de santé publique, à maintenir sous moustiquaire les malades suspectés d'être atteints du CHIK, de manière à éviter que les moustiques venant se nourrir de leur sang se contaminent et aillent infester d'autres personnes.

3 Contexte épidémiologique de l'épidémie de Chikungunya sur l'Île de La Réunion

En juillet 2004, le virus Chikungunya (CHIKV) a émergé dans le Sud-Ouest de l'Océan Indien (SOOI) aux Comores, puis en 2005-2006 à La Réunion (premier cas le 22 février 2005), Mayotte, Maurice, Les Seychelles, Madagascar ainsi qu'en Inde (http://www.promedmail.org). Pour l'heure l'île de La Réunion (770 000 habitants) est la zone française la plus affectée, puisqu'au 7 octobre 2006 les estimations faisaient état de 266 000 cas dont 203 décès directs ou indirects (http://www.chikungunya-reunion.com/). Outre l'ampleur sans précédent de cette épidémie, des formes cliniques sévères (méningo-encéphalites, encéphalopathies ou hépatites fulminantes) ont pour la première fois été décrites pour cette maladie qui n'était jusqu'alors connue que pour causer un syndrome « dengue-like » d'évolution généralement bénigne se manifestant par une fièvre, un rash cutané et des arthralgies persistantes. Le caractère explosif de l'épidémie réunionnaise dès le début de la saison des pluies 2005-06 ainsi que la morbidité et la mortalité associées ont plongé le département dans une crise sanitaire aux répercussions socio-économiques majeures d'autant qu'aucun vaccin ou traitement étiologique spécifique n'était disponible.

D'importantes mesures dirigées contre les moustiques assurant la transmission ont été mises en place sur l'Île de La Réunion (annexe) afin d'endiguer l'épidémie. Cette crise, et le succès modéré de la lutte anti-vectorielle, ont mis en exergue le manque de connaissances approfondies concernant certaines modalités de la transmission vectorielle du virus du Chikungunya et de la biologie des vecteurs qui sont des éléments indispensables pour la compréhension de l'épidémiologie, de la maladie, de la prévention des épidémies et de la lutte anti-vectorielle.

La DGS a recensé les moustiquaires distribuées sur l'Île de La Réunion en 2006 :

- 500 moustiquaires adultes imprégnées de deltaméthrine ont été distribuées gratuitement par la société Bayer,
- 10 000 moustiquaires (7 500 pour les femmes enceintes et 2500 pour les établissements accueillant des handicapés ou des personnes agées) ont été distribuées par la Croix Rouge,
- La DRASS prévoyait l'achat de 17 000 moustiquaires « bébés » en décembre 2006.

4 Bio-écologie du vecteur *Aedes albopictus*

4.1. Le virus Chikungunya et ses vecteurs

Le virus Chikungunya (CHIKV), un *Alphavirus* appartenant à la famille des *Togaviridae*, a été isolé pour la première fois en Tanzanie en 1952 (Ross, 1956). Cet arbovirus originaire d'Afrique se maintient au sein d'un cycle forestier faisant intervenir des primates et des moustiques sauvages du genre *Aedes* et des sous-genres *Stegomyia* et *Diceromyia* (Robert *et al.*, 1993 ; Diallo *et al.*, 1999). Entre 1960 et 1980, le virus s'est manifesté au cours d'épidémies survenues en différents points d'Afrique tropicale : Afrique de l'Est (Tanzanie, Ouganda), en Afrique Australe (Zimbabwe, Afrique du Sud, en Afrique de l'Ouest (Sénégal, Nigeria, Côte d'Ivoire) et en Afrique Centrale (République de Centre Afrique et République Démocratique du Congo) où il semble circuler selon un mode enzootique. Plus récemment une épidémie touchant près de 50 000 personnes est survenue en République Démocratique du Congo, à Kinshasa en 1999-2000 (Pastorino *et al.*, 2004).

En dehors de la zone Afro-Tropicale, CHIKV a également été signalé en Asie dès 1958 en Thaïlande. De nouvelles épidémies ont par la suite été décrites en Thaïlande mais aussi au Cambodge, Vietnam, Laos, Myanmar, Philippines et Indonésie (Jupp & McIntosh, 1988 ; Johnston & Peters, 1996). L'épidémie la plus récente en Asie remonte à 2001-2003 à Java en Indonésie, où le virus est réapparu après 20 ans d'absence (Laras *et al*., 2005). En Asie, la transmission semble adopter un mode de transmission exclusivement inter-humaine faisant intervenir principalement *Aedes aegypti*, un moustique hautement anthropophile et parfaitement adapté à l'environnement urbain. Ce dernier est mieux connu pour son rôle dans la transmission de deux autres arboviroses majeures, la dengue et la fièvre jaune dont les virus appartiennent à la famille des *Flaviviridae*.

Des données issues du terrain et du laboratoire, font cependant état du rôle potentiel d'un autre moustique, *Aedes albopictus*, dans la transmission du virus Chikungunya (Gratz, 2004; Laras *et al.*, 2005 ; Mangiafico, 1971). Son implication est aujourd'hui confirmée au travers de l'épisode épidémique sévissant à La Réunion. Parmi les 12 espèces de *Culicidae* présentes sur l'île, *Ae. albopictus* constitue l'espèce dominante alors qu'*Ae. aegypti* ne persiste que sous formes de populations résiduelles (Salvan & Mouchet, 1994) dont l'abondance est trop restreinte pour jouer un rôle significatif comme vecteur. Les résultats de recherche du virus à partir de lots de moustiques collectés sur le terrain confirment par ailleurs le rôle d'*Ae. albopictus* (Thiria & Grandadam, communications personnelles).

4.2. Une répartition géographique en expansion

Aedes albopictus (Skuse, 1894) est un moustique originaire des forêts d'Asie du Sud-Est (Smith, 1956). Sans qu'on puisse dater le phénomène, ce moustique s'est progressivement adapté à l'environnement humain qui pouvait lui prodiguer de nouvelles sources de sang (homme et animaux domestiques) ainsi que les collections d'eau nécessaire au développement de ses larves. De nos jours en Asie, *Ae. albopictus* est le plus communément rencontré dans des aires suburbaines et rurales mais aussi dans les villes où persiste une végétation arbustive comme à Kuala Lumpur, Singapour ou Tokyo. Ce rapprochement de l'homme a permis à *Ae. albopictus* de coloniser de nouveaux territoires au gré des déplacements humains. Son expansion géographique, dont les prémices remontent probablement aux épisodes de colonisation humaine vers le sous-continent

Indien, les îles de l'Océan Indien et Madagascar, s'est réellement amplifiée au 20ème siècle en lien avec la modernisation et l'intensification des échanges commerciaux. *Ae. albopictus* est mentionné à Saint-Denis de La Réunion dès 1913 (Surcouf; in Edwards, 1941). Le meilleur exemple de cette expansion géographique de l'aire de distribution, utilisant l'homme ou ses activités, est le transport intercontinental de pneus usagés qui constituent d'excellents gîtes larvaires dans lesquels les œufs peuvent subsister pendant plusieurs semaines à l'état quiescent (Hawley *et al.* 1987, Reiter, 1998). *Ae. albopictus* est présent dans de nombreuses îles du Pacifique (Hawaï, Îles Salomon, Fidji) et en Australie. *Ae. albopictus* est présent sur le continent Américain depuis 1985, où il colonise désormais de nombreux pays allant des Etats-Unis jusqu'en Argentine en passant par le Mexique, le Guatemala, Cuba et Trinidad et le Brésil. En Afrique, sa présence est détectée dès 1989 en Afrique du Sud dans des pneus en provenance du Japon. Son installation a par ailleurs été documentée au Nigeria, au Cameroun et en Guinée équatoriale et récemment au Gabon à côté de Port Gentil dans des pneus usagés abandonnés et à Libreville (communication personnelle Pagès). L'Europe n'est pas épargnée puisque *Ae. albopictus* est installé en Albanie depuis 1979, en Italie depuis 1990, en Espagne depuis 2004, ainsi qu'en France métropolitaine dans la région de Nice et Menton (Shaffner, 2005) et en Corse sur la côte Nord-Est, et récemment dans de nombreux autres pays.

Cette récente expansion géographique d'*Ae. albopictus* de l'Asie vers les autres continents a suscité plusieurs études de phylogéographie en vue de déterminer l'origine des différents épisodes de colonisation. Une étude basée sur des marqueurs iso-enzymatiques suggère que les populations issues des Etats-Unis et du Brésil seraient originaires du Japon (Kambhampati *et al.*, 1991). Une étude similaire montrant que des populations issues de zones tempérées (Italie, Japon et USA) formaient un groupe nettement distinct des populations issues d'Asie tropicale (Indonésie) a conforté en partie ces premiers résultats (Urbanelli *al.*, 2000). Plus récemment, une étude basée sur l'emploi de marqueurs mitochondriaux remet en cause l'origine commune des populations présentes en Amérique du Nord et en Amérique du Sud (Birungi & Munstermann, 2002). En utilisant des marqueurs similaires, les travaux de Mousson *et al.* (2005) suggèrent que les populations du Brésil sont en fait plus proches de populations originaires d'Asie du Sud Est. L'existence d'une diapause hivernale au niveau des œufs des populations des USA et l'absence de ce phénomène pour celles du Brésil suggère bien une origine tempérée pour les premières et une origine tropicale pour les secondes (Hawley, 1987). Il est admis que l'installation d'*Ae. albopictus* dans les îles de l'Océan Indien remonterait à plusieurs siècles. Il aurait profité des épisodes migratoires de populations humaines en provenance d'Asie du Sud-Est. De manière surprenante, des spécimens de Madagascar et de l'Île de La Réunion se sont avérés génétiquement indifférenciables de spécimens originaires des Etats-Unis et de France (Mousson *et al.*, 2005).

Ces résultats soulignent bien les incertitudes quant à l'origine géographique des populations d'*Ae. albopictus* actuellement présentes dans les îles du Sud-Ouest de l'Océan Indien (SOOI) et deux hypothèses peuvent être avancées : 1) le peuplement du SOOI est contemporain des épisodes d'expansion vers l'Europe et de l'Amérique

2) les populations actuelles présentes dans le SOOI sont issues d'au moins deux épisodes de colonisation : l'un remontant à plusieurs siècles, le second remontant aux dernières décennies. La découverte en Afrique du Sud de spécimens dans des pneus en provenance du Japon illustre bien les opportunités d'introduction dans la sous-région (Savage *et al*., 1992). À La Réunion, il a été montré que les populations d'*Ae. albopictus* étaient fortement structurées notamment en fonction de facteurs environnementaux (*ie* pluviométrie) qui conditionnent les flux de gènes (Paupy *et al*., 2001). Le comportement, l'adaptation à l'environnement, la compétence vectorielle, mais aussi des facteurs relatifs à la bio-écologie peuvent être différents, notamment en fonction de l'origine géographique des populations de vecteurs.

4.3. La compétence vectorielle

La compétence vectorielle, c'est-à-dire l'aptitude intrinsèque d'un arthropode hématophage à assurer le développement d'un virus et sa transmission est sous-tendue par des facteurs génétiques. Il a été démontré que la réceptivité d'*Ae. aegypti* au virus CHIK était un trait dominant sous le contrôle d'un gène majeur situé sur le chromosome III (Mourya *et al*., 1994). *Ae. albopictus* est considéré comme un vecteur secondaire du CHIKV après *Ae. aegypti*, notamment en Asie. Cependant les études expérimentales montrent qu'*Ae. albopictus* est plus réceptif au virus CHIK qu'*Ae. aegypti* (Tesh *et al*., 1976 ; Turell *et al*., 1992 ; Konishi & Yamanishi, 1986) et ceci est d'autant plus prononcé vis-à-vis du virus circulant en Asie (Tesh *et al*., 1976). Des études ont montré l'existence d'importantes variations de compétence vectorielle en fonction de l'origine géographique chez *Ae. aegypti* (Banerjee *et al*., 1988) et *Ae. albopictus* (Tesh *et al*., 1976 ; Turell *et al*., 1992 ; Mangiafico, 1971). Il existe également, pour une même souche de moustiques, des variations d'efficacité en fonction de l'origine des souches virales (Mourya *et al*., 1987). Bien que la compétence vectorielle pour les virus CHIK n'ait jamais été évaluée pour des populations d'*Ae. albopictus* originaire du SOOI, des données sont disponibles pour les virus de la dengue : les populations de La Réunion (Paupy *et al*., 2001) et de Madagascar (Vazeille *et al*., 2001) présentent une réceptivité orale vis-à-vis de la dengue supérieure à celle des populations en provenance d'Asie du Sud-Est (Vazeille *et al*., 2003). Cette caractéristique questionne la spécificité des populations d'*Ae. albopictus* du SOOI et en particulier celles de l'île de La Réunion vis-à-vis du Chikungunya. De la même façon, il sera utile de quantifier les possibilités de transmission verticale (passage du virus d'une femelle infectée à sa descendance). L'existence d'un tel phénomène capable de moduler la transmission et le maintien du virus n'a, jusqu'à présent, pas été démontrée chez *Ae. aegypti* ou *Ae. albopictus* (Mourya, 1987). Dans le cadre de l'épidémie à La Réunion, la présence de virus CHIK a été mise en évidence chez des moustiques venant d'émerger (Thiria et Grandadam, communication personnelle), soulignant encore une fois la notion de spécificité locale.

4.4. Écologie des différents stades

De nombreux facteurs relatifs à l'écologie (distribution, dynamique des populations…), à la biologie (comportements trophiques, cycle trophogonique, longévité, dispersion…) et à l'environnement du vecteur interviennent pour déterminer l'efficacité de la transmission en conditions naturelles : toutes ces caractéristiques sont des composantes de la capacité vectorielle. La biologie d'*Ae. albopictus* a fait l'objet de nombreuses observations sur le terrain et au laboratoire (voir les trois revues et leurs bibliographies dans Surtees 1966, Ho *et al.* 1972 et surtout Hawley 1988). Les résultats de ces études montrent que ce moustique est doué d'une très grande plasticité écologique et d'une importante capacité d'adaptation. Il est par conséquent extrêmement difficile de généraliser des données de la biologie d'*Ae. albopictus* obtenues localement à l'ensemble des populations présentes dans l'aire de répartition géographique de l'espèce.

4.4.1. Macrohabitat

Ae. albopictus est commun en Asie dans les contextes urbains, suburbains, ruraux et forestiers. Ses deux gîtes larvaires typiques sont les récipients construits par l'homme et les trous d'arbres ; les bambous coupés conviennent également bien; viennent ensuite les creux de rochers. À l'inverse, le départ des feuilles des plantes engainantes ne convient pas. En Asie, les pneus usagés ne sont pas identifiés comme des gîtes majeurs, contrairement à ce qui est observé en Amérique du Nord, Afrique du Sud et Europe.

4.4.2. Les œufs

Après 3 mois, à 25 °C et à une humidité relative HR de 70-75%, la survie des œufs est de 50%. À la même température, d'autres auteurs, à une HR de 60-70% observent une survie de 90% après 2 mois versus 24% après 4 mois. La longévité maximale observée est de 243 jours (Gubler 1970). De 78 à 99% des œufs issus de zones tempérées d'Asie ou d'Amérique du Nord survivent 24 heures à –10 °C. La quantité d'oxygène doit être faible pour autoriser l'éclosion des œufs embryonés et secs. Plusieurs mises en eau peuvent être nécessaires pour que l'éclosion s'effectue.

4.4.3. Les larves

Entre l'éclosion et l'émergence à 25 °C et sous des conditions optimales de nourriture, le développement prend entre 5 et 10 jours, et est plus rapide pour les mâles que pour les femelles. Cette durée s’allonge quand la température baisse (3 semaines à 14-18 °C) ou quand la nourriture est trop peu abondante (58 jours pour les femelles et 24 jours pour les mâles). Une forte densité larvaire et une privation de nourriture entraînent une forte mortalité larvaire et une faible taille de l'adulte. La résistance à la dessiccation des larves est faible mais elle n'est pas nulle ; les larves survivent un jour, mais pas deux, sur papier-filtre sec avec une HR de 87%. Dans la nature, la mortalité est variable; elle a été en moyenne de 70-80% au cours d'une étude de trois ans à Nagasaki (Mori & Wada 1978).

Des stades préimaginaux d'*Ae. abopictus* sont trouvés partout à La Réunion en saison des pluies jusqu'à 800 m d’altitude, éventuellement jusqu'à 1 200 m. Ses gîtes larvaires préférentiels sont les petites collections d'eau, préférentiellement d'origine naturelle, à eau claire, moyennement profonde et riche en matière organique (D. Fontenille et collaborateurs, com. pers.).

4.4.4. Les adultes

Au laboratoire, à 25°C et avec une HR >30%, les femelles vivent plus longtemps que les mâles ; les femelles vivent de 4 à 8 semaines mais peuvent atteindre 3 à 6 mois. Dans la nature ces moustiques volent près du sol; mais ils ne volent pas en cas de grands vents, ce qui laisse supposer que la dispersion anémochore[1], si elle existe, est exceptionnelle dans cette espèce. Des études de marquage à Hawaï ont montré une très faible dispersion, inférieure à 91 m du point de relâcher, atteignant exceptionnellement 183 m avec un maximum de 434 m. L'autogénie[2] est très faible mais bien réelle pour toutes les populations examinées, avec une production de 2 ou 3 œufs par femelle n'ayant jamais eu accès à du sang. Au laboratoire, le temps entre l'émergence et le premier repas de sang est de 2-3 jours, et le temps moyen entre deux pontes est de 4,6 jours à 26 °C. Ordinairement (dans 90% des cas), un repas de sang est pris le jour suivant la ponte. Au laboratoire, seulement 12% des femelles de la souche Calcutta nécessitent un second de repas de sang pour maturer la première ponte; ce pourcentage n'excède jamais 22% quel que soit le cycle trophogonique[3]. Dans un village Thaï, 19% des 2341 femelles collectées sur homme étaient gravides (stade IV ou V) (Gould *et al.* 1970); mais d'autres études montrent des valeurs plus faibles, voire négligeables.

---

[1] Dispersion anémochore : dispersion par le vent

[2] L’autogénie : aptitude d’une femelle de moustique à pondre en l’absence complète de repas de sang

[3] La durée du cycle gonotrophique : période entre deux repas de sang successifs

En général, les femelles piquent le jour, rarement pendant la nuit. Le pic d'activité varie avec l'habitat. Les populations exophages[4] présentent deux pics, tôt le matin et en fin d'après-midi, à l'extérieur des habitations, mais les populations endophages[5] (et également celles de forêt) ne montrent qu'une seule période d'activité pendant tout l'après-midi (soit pendant une durée difficilement assimilable à un pic). Dans les lieux de repos diurnes humides et sombres (bosquets, sous bois, bananeraies, plantations etc.) les piqûres peuvent avoir lieu tout au long de la journée. La durée de la prise d'un repas de sang au laboratoire sur cochon d'Inde est de 1 à 2 minutes, étant plus longue chez les jeunes femelles et, curieusement, chez les femelles affamées. Dans la nature l'activité de piqûre est surtout observée au niveau du sol et surtout à l'extérieur. Mais ce n'est pas vrai partout. Il a été noté, en particulier à l'Ile Maurice, que les femelles piquent indifféremment à l'extérieur ou à l'intérieur des maisons (Halcrow 1955), aux Seychelles que 22% des 722 femelles en quête d'un repas de sang ont été observé à l'intérieur (Lambrecht 1971), et à Singapour que le taux horaire de piqûre (Nb de femelles / Homme / heure) était de 0,40 à l'intérieur et 0,27 à l'extérieur (Chan, 1971).

À l'heure actuelle, on ne dispose pas d'informations précises sur le cycle nyctéméral d'agressivité d'*Ae. albopictus* et sur ses gîtes de repos à l'Ile de la Réunion. Cette étude est en cours (financement ANR – SEST). Deux nets pics d'agressivité sont observés en début et surtout en fin de journée, mais on note aussi des piqûres toute la journée, et également la nuit. L'activité de piqûre est essentiellement exophage et les lieux préférentiels de repos essentiellement exophiles, mais cette tendance n'est pas absolue et, en particulier dans les localités à forte densité de vecteurs, on est régulièrement piqué dans les maisons et il n'est pas exceptionnel de trouver des moustiques au repos dans les maisons (D. Fontenille et collaborateurs, com. pers.).

C'est à Hawaï que les préférences trophiques ont été le mieux étudiées. À proximité d'habitations largement ouvertes, 56% des femelles gorgées avaient ingéré du sang humain, les autres du sang de divers mammifères domestiques (Tempelis *et al.* 1970). Dans un environnement plus forestier, les hôtes étaient plus variés: chien 20%, vache 19%, homme 12%, chat 11%, mangouste 10%, cochon 10%, cheval 6%, autres mammifères 5%, divers oiseaux 7% (total = 100%). Mais la prise de repas sanguin sur oiseaux peut atteindre 73% en cas de faible abondance ou accessibilité des mammifères (Hess *et al.* 1968).

Le repas sanguin moyen est de 2,6 mg (extrêmes : 1,5-4,2) pour une souche de Malaisie; il est logiquement plus faible sur les souches plus petites, comme celles du Vietnam (extrême 0,2-2,5 mg) ou du Japon (moyenne 2,11 µL). Comme chez la plupart des moustiques, le sang ingéré pénètre dans l'estomac, alors que les jus sucrés entrent dans les diverticules œsophagiens.

Au laboratoire, une seule femelle pond ordinairement au cours de sa vie 300-345 œufs (maximum 950). Après un unique repas sanguin, ce nombre varie de 42 à 88 pour le premier cycle gonotrophique, diminuant quand le nombre de cycles réalisés augmente, jusqu'à une réduction de 50% au 6e cycle. À Hawaï, 50% des pondoirs-pièges mis en place pendant 24 heures contenaient moins de 25 œufs, et 22% moins de 10 œufs, démontrant qu'une femelle gravide ne dépose pas l'intégralité de sa ponte dans un seul pondoir (Roseboom *et al.* 1973).

Au laboratoire, les femelles gravides préfèrent déposer leurs œufs au-dessus de l'eau, sur des substrats verticaux, sombres et rugueux. Au Sri Lanka, 52% des œufs ont été dénombrés au niveau du sol, 32% à 3,5 m, et 16% à 7 m (Amerasinghe & Alagoda 1984). Des préférences similaires ont été confirmées en forêt au Japon, avec 63% des œufs observés au niveau du sol.

---

[4] Moustique exophage : moustique qui prend son repas de sang à l'extérieur des maisons

[5] Moustique endophage : moustique qui prend son repas de sang à l'intérieur des maisons

À 27 °C, la plupart des femelles deviennent réceptives à l'accouplement 48-72 heures après l'émergence. La copulation s'effectue en vol pendant 5-10 secondes dans la nature, et pendant un temps plus long en insectarium. Dans la nature, une femelle pare est quasi-systématiquement inséminée, comme 86% des nullipares.

4.5. Dynamique des populations

L'abondance des adultes, tout comme le taux de ponte, est étroitement corrélée aux pluies. Ceci a été observé, pendant une étude de 3 ans à Singapour (Ho *et al.* 1971). Une telle relation entre le taux de piqûre et les pluies a été observée sur 8 mois en Thaïlande (Gould *et al.* 1970). Le temps nécessaire à une génération dans la nature reste très imparfaitement estimé même s'il semble que 3 semaines soit une valeur vraisemblable. En insectarium, à 26 °C, une souche chinoise a montré un temps de génération de 33 jours.

Il est à souligner qu'*Ae. albopictus* est faiblement attiré par les sources lumineuses; en conséquence, les pièges lumineux sont inopérants pour documenter l'évolution temporelle de la taille d'une population.

En zones tempérées, la mauvaise saison se passe au stade de l'œuf. Mais il a été découvert que pour une femelle, le fait d'élaborer des œufs qui rentrent en diapause[6], ou non, est sous la gouvernance de la photopériode. Quand une femelle est soumise à un jour "long", aucun de ses œufs ne rentre en diapause. Au contraire, une exposition à des jours "courts" entraîne la ponte d'œufs qui rentrent en diapause. Pour une souche de Shanghai, cette période critique est de 13-14 heures. Les souches tropicales ou sub-tropicales restent insensibles aux variations de photopériode.

4.6. Conclusion sur la bio-écologie d'*Aedes albopictus*

Pour Hawley (1988) : "c'est un moustique à activité diurne (mais il a été capturé agressif pendant la nuit), au niveau du sol (mais il a été trouvé en forêt dans la canopée), et qui prend ses repas principalement sur mammifères (mais aussi sur oiseaux si l'opportunité se présente). Ses larves sont surtout fréquentes dans les récipients (mais elles ont pu être trouvées dans tous les types de gîtes) principalement à l'extérieur (mais occasionnellement à l'intérieur). La seule généralisation fiable, c'est d'affirmer sa variabilité. L'écologie d'*Ae. albopictus* est celle d'un généraliste, capable d'évolutions rapides et, avec l'aide de l'homme, de coloniser de nouveaux habitats.

Aedes albopictus comme vecteur de chikungunya et de dengue à La Réunion

Les émergences de la dengue 2 en 1977-78, de la dengue 1 en 2004, du virus Chikungunya en 2005-2006, soulignent bien la vulnérabilité de l'Ile de la Réunion en matière d'arboviroses et le risque associé à la présence d'*Ae. albopictus*. L'introduction du virus de la dengue 2 avait entraîné en 1977-78 une épidémie majeure touchant près d'un tiers de la population, alors qu'en 2004 l'introduction du virus de dengue 1 n'a causé que quelques centaines de cas dans un contexte entomologique permettant l'émergence du virus Chikungunya . On peut s'interroger sur les raisons de la non épidémisation de la dengue 1. Une des causes probables serait une modification différentielle de capacité/ compétence vectorielle d'*Ae. albopictus* vis-à-vis des différents virus au

[6] Diapause : œuf qui n'éclot pas immédiatement mais après une période de dormance

cours du temps, notamment en relation avec l'évolution de l'environnement urbain au cours des trente dernières années.

La compréhension des mécanismes entomologiques intervenant dans les processus d'épidémisation de virus tel que le CHIKV, ainsi que la mise en œuvre d'outils d'aide à l'intervention passe par le développement de modèles mathématiques intégrant différentes variables susceptibles de moduler la transmission des virus. Un système d'information géographique (SIG) entomologique couplé à des modèles de type système multi-agent (SMA) et utilisant les résultats des modèles mathématiques devrait permettre d'identifier les espaces à risque pour des arboviroses comme le Chikungunya mais aussi la dengue à travers le développement de systèmes de surveillance et d'alerte. Les références traitant de la modélisation de la dynamique du vecteur *Ae. albopictus* (Ali *et al.* 2003) et du Chikungunya sont rares. Pour étudier ce modèle, il faut donc rechercher des modèles proches dans la littérature, dont l'un des plus intéressant est *Ae. aegypti* / Dengue. Sur le sujet, de nombreuses approches mathématiques ont été développées (Focks *et al.* 1995; Derouich and Boutayeb In Press; Jetten and Focks 1997; Hopp and Foley 2001; Bartley *et al.* 2002; Takahashi *et al.* 2005; Thammapalo *et al.* 2005; Choi *et al.* 2002; Townsend Petersona *et al.* 2005; Esteva and Vargas 1999; Diekmann *et al.* 1990; Diekmann & Heesterbeek 2000; Mendez Luz *et al.*, 2003).

L'utilisation des SIG permet de mieux comprendre la dynamique temporospatiale de la transmission d'une arbovirose, comme l'a montré l'étude réalisée en Guyane française en collaboration entre des équipes de l'IRD et de l'Institut Pasteur de la Guyane (Tran *et al*., 2003). La compréhension de la dynamique de l'arbovirose permet de modéliser l'incidence de la maladie à l'intérieur de son réservoir humain, mais aussi d'évaluer les risques épidémiques en fonction de la densité vectorielle observée sur le terrain. L'objectif est d'anticiper lors des épidémies, en ayant pu repérer, par avance, les zones géographiques d'habitation où l'incidence de l'arbovirose sera élevée. C'est dans ces zones qu'un effort particulier de lutte doit être mené, en tout premier lieu en période interépidémique avec la mise en œuvre d'une lutte antilarvaire intensifiée. La modélisation permet également d'évaluer l'impact de la stratégie de lutte ou de prévention sur l'épidémie en mesurant le nombre de cas évités du fait de la stratégie de lutte, connaissant l'incidence calculée par le modèle sans intervention.

5 Efficacité des moustiquaires imprégnées

Depuis plus de vingt ans les moustiquaires imprégnées sont utilisées dans la lutte contre les vecteurs du paludisme (*Anopheles* sp.). *Anopheles gambiae* est utilisé comme exemple pour les moustiquaires imprégnées. En effet, peu de données existent sur *Aedes*.

Le traitement des moustiquaires avec un insecticide rémanent protège l'utilisateur au moyen d'une barrière chimique qui renforce la barrière physique, souvent altérée par des trous et des déchirures. De nos jours, seuls les pyréthrinoïdes sont utilisés compte tenu de leur rapidité d'action, de leur pouvoir dissuasif et irritant vis-à-vis des moustiques et de leur faible toxicité sur l'homme.

Les moustiquaires imprégnées de pyréthrinoïdes sont utilisées dans la lutte contre les vecteurs du paludisme. En Afrique Sud-Saharienne par exemple, le parasite est principalement transmis par *Anopheles gambiae* et *Anopheles funestus*. Ces deux espèces d'anophèles ont un comportement anthropophile-endophile, c'est-à-dire qu'elles piquent préférentiellement les hommes à l'intérieur des habitations.

5.1. Modes d'action des moustiquaires

Les moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII) sont utilisées depuis plus de 20 ans dans la lutte contre les anophèles vecteurs de paludisme dans différentes situations entomologiques et épidémiologiques d'Afrique sud-saharienne, d'Asie du Sud-Est et d'Amérique du Sud.

L'expérience ainsi acquise montre que les MII peuvent avoir des effets différents et plus ou moins marqués selon les insecticides utilisés et les moustiques considérés.

De façon générale on reconnaît 4 modes d'actions principaux lorsque des MII sont installées dans une maison:

- effet « dissuasif » qui fait que les moustiques ne rentrent pas (ou moins) dans la maison ;
- effet « excito-répulsif » qui fait que les moustiques sortent plus et plus rapidement de la maison ;
- effet « inhibiteur » de gorgement qui perturbe le comportement du moustique qui pique pas, ou moins, les habitants ;
- effet « létal », c'est-à-dire mortel, qui intègre un effet « Knock Down » (= assommer) rapide ou un effet mortel avec une mortalité immédiate ou retardé (dans les 24 heures). Au laboratoire les moustiques simplement assommés (KD) peuvent s'en remettre, c'est pourquoi on mesure la mortalité après 24 heures, mais dans la nature, les moustiques tombés sur le sol sont dévorés par les fourmis (entre autres), si bien que tout moustique KD est comptabilisé dans l'effet létal.

Tous les pyréthrinoïdes ont le gros avantage, par rapport aux autres familles d'insecticides, d'avoir un effet KD important, d'où leur choix entomologique pour les imprégnations des moustiquaires.

La perméthrine a un effet dissuasif accentué de sorte que les moustiques tendent à « éviter » la maison ainsi protégée par des moustiquaires imprégnées de perméthrine (« MIP »), il y a donc une protection personnelle et familiale effective. Mais les moustiques, à la recherche de leur repas de

sang, peuvent poursuivre leur vol et, selon leurs préférences alimentaires et les conditions d'accessibilité des hôtes, se diriger vers des maisons non protégées, puis piquer leurs habitants, ou piquer des animaux (phénomène dit de « déviation trophique »).

Malgré un certain effet KD de la perméthrine la population de moustiques peut n'être guère altérée par l'effet insecticide lui-même du produit et elle se maintient dans la zone assurant la transmission du Plasmodium. Sauf si le « taux de couverture » en MII est très élevé et permet alors d'obtenir un « effet masse » avec une action sur la densité et la longévité des moustiques, donc une réduction de la transmission du parasite.

La deltaméthrine à, quant à elle, un effet KD accentué de sorte que les moustiques sensibles sont rapidement assommés, donc éliminés en termes épidémiologiques. Ainsi, la famille possédant des moustiquaires imprégnées de deltaméthrine (« MID ») est effectivement et efficacement protégée contre les moustiques entrant piquer dans la maison.

De plus, sous réserve d'une importante « couverture » de la zone considérée (de l'ordre de 80%) l'effet insecticide du produit a également un impact sur la densité et la longévité des vecteurs donc une réduction de la transmission dans la zone ciblée et même les personnes n'ayant pas (encore) de moustiquaires imprégnée peuvent alors bénéficier d'une certaine protection grâce à cet « effet masse » de telles moustiquaires dans la zone traitée.

Le problème récemment rencontré, et en extension, dans de nombreuses populations d'*Anopheles gambiae* et *Anopheles funestus*, vecteurs majeurs de paludisme en Afrique sub-saharienne est la présence d'une résistance à cet effet KD (mutation *Kdr*) ou d'autres mécanismes de résistance (dite métabolique). Il semble que la présence de cette résistance soit liée à l'usage d'insecticides en milieu agricole et une résistance dite « croisée » avec le DDT. Des techniques ont été développées pour mettre en évidence les mutations en cause et il importe de bien connaître les niveaux de résistance avant l'emploi des insecticides et au cours des campagnes de lutte, pour choisir et changer éventuellement de produits, voire de méthode, lorsque c'est nécessaire.

Une campagne de lutte ne peut s'élaborer, et se dérouler, sans un suivi régulier (« monitorage ») de cette résistance des moustiques visés aux insecticides utilisés et envisagés.

5.2. Efficacité des moustiquaires imprégnées de pyréthrinoïdes sur les moustiques sensibles (Kdr-)

Les différents pyréthrinoïdes utilisés pour les imprégnations de moustiquaires induisent une dynamique nouvelle des populations de moustiques au pourtour et à l'intérieur des maisons.

- Les effets secondaires de la dissuasion (réduction des taux d'entrée dans les maisons) et d'expulsion (exophilie provoquée par l'action des insecticides) peuvent induire des modifications du comportement des moustiques. A cause de l'effet dissuasif des pyréthrinoïdes, beaucoup de moustiques ne franchissent pas le seuil des habitations, ce qui diminue le contact entre l'homme et le vecteur. Le facteur expulsion écourte quant à lui le temps de contact entre le moustique et le substrat traité, ce qui réduit la mortalité du vecteur.

- La diminution des taux de gorgement et la mortalité rapide (effet Kown-down = KD) des anophèles réduit le taux de survie des vecteurs, ce qui se traduit par une diminution de la transmission du parasite.

Une moustiquaire imprégnée de pyréthrinoïde protège donc des piqûres de moustiques en éloignant les insectes des matériaux traités (moustiquaires) de par ses effets irritants mais en plus, elle tue bien souvent le moustique par ses propriétés insecticides avant qu'il n'ait pu prendre son repas de sang.

5.3. Efficacité des moustiquaires imprégnées de pyréthrinoïdes sur les moustiques résistants (Kdr+)

Des études menées en laboratoire et sur le terrain dans des cases-pièges ont montré que les populations d'*An. gambiae* Kdr+ étaient moins irritées par les pyréthrinoïdes que les populations sensibles (Kdr-) et, de ce fait, restaient plus longtemps en contact avec les supports traités. Cette augmentation du temps de contact avec les moustiquaires traitées expliquerait que la mortalité soit souvent plus importante sur les moustiques résistants que sur les moustiques sensibles. Bien que les femelles d'*An. gambiae* résistantes aux pyréthrinoïdes soient capables de tolérer des quantités plus grandes d'insecticide, il n'en demeure pas moins qu'elles absorbent plus de toxique par prolongation du contact tarsal.

5.4. Conclusion

Dans le cas des anophèles et de la transmission du paludisme : la perméthrine a un effet dissuassif/répulsif donc assure une grande efficacité au niveau proteciton personnelle et familiale ; la deltaméthrine, quant à elle a un effet KD qui assome/tue les moustiques (anophèles dans le cas présent) donc peut avoir un effet sur la population anophélienne et la mise en place d'une grand nombre de moustiquaires imprégnées de deltaméthrine a un effet masse se traduisant par une réduction de la transmission du paludisme dans la zone/village pourvu de telles moustiquaires.

De façon générale toutes les études réalisées avec les moustiquaires imprégnées ont confirmé leur efficacité, dans le cas du paludisme, en réduisant la transmision de quelques 90% (voire plus), la morbidité palustre de quelques 50% et la mortalité infanto-juvénile générale de quelques 20%. Un des problèmes opérationnels majeurs des moustiquaires imprégnées est leur durée d'efficacité, de l'ordre de 6 à 8 mois nécessitant une réimprégnation. Il en est de même avec une relative faible résistance aux lavages en effet après 3 lavages maximum il faut réimprégner la moustiquaire. C'est pourquoi des moustiquaires industrielles ont été mises au point, avec des techniques d'imprégnation permettant d'obtenir des efficacités de 3 à 4 ans et une résistance de 20 lavages. Actuellement il existe sur le marché 2 modèles de telles moustiquaires dites à longue durée d'efficacité : la Olyset® où la perméthrine est à l'intérieur des fibres en polyéthylene et il y a un relarguage progressif du produit, et la Permanet® où la deltaméthrine est « collée » sur la fibre en polyester par une résine particulière. Par ailleurs les essais de moustiquaires imprégnées ont démontré un effet dit « collatéral » très apprécié des habitants avec cet impact sur les autres nuisances de la maison : mouches, puces, poux, punaises etc ainsi que sur d'autres maladies à vecteurs comme la leishmaniose.

6 Efficacité des vêtements et des tissus imprégnés

Depuis de nombreuses années déjà, de nombreux industriels ont développé des techniques d'imprégnation permanente. Ces techniques ont deux avantages :

- éviter toute manipulation par l'utilisateur ou un service spécialisé d'insecticide et limiter ainsi un risque, bien que faible, d'intoxication ;
- supprimer toutes les contraintes logistiques de réimprégnation (achat de perméthrine, transport, service spécialisé d'imprégnation, création de kits de réimprégnation pour l'utilisateur, traçabilité de la réalité des réimprégnations etc.).

Ces techniques font l'objet d'études de laboratoire par plusieurs forces armées (Faulde *et al.*, 2006). Les techniques d'incorporation d'insecticide dans les tissus sont actuellement en pleine évolution comme en témoigne l'évolution du concept d'imprégnation permanente pour les moustiquaires (WHOPES, 2003).

6.1. Le cas de vêtements imprégnés de perméthrine

La perméthrine, molécule insecticide synthétique de la famille des pyréthrinoïdes, a une faible toxicité pour les mammifères comme la plupart des pyréthrinoïdes utilisés en santé publique. Elle présente l'avantage par rapport aux autres pyréthrinoïdes d'avoir par ailleurs, une plus grande photostabilité et de posséder un effet répulsif plus marqué. De ce fait, la perméthrine est utilisée par de nombreuses armées pour l'imprégnation des treillis depuis plus de 20 ans (imprégnation par trempage ou par aspersion des treillis déjà confectionnés) : Armée britannique, Armée australienne, Armée américaine, etc.

6.1.1. Evaluation de l'efficacité:

Depuis les années 1980 de nombreuses études ont été réalisées en laboratoire (populations d'insectes d'élevages) ou sur le terrain (insectes sauvages) pour évaluer l'efficacité de l'imprégnation par la perméthrine. Ces études ont concerné différentes familles d'arthropodes vecteurs (thrombiculidés, poux de corps, tiques, moustiques, phlébotomes) et parmi ces familles de nombreuses espèces différentes (Frost *et al.*, xxxx ; Breeden *et al.*, 1982 ; Shoult *et al.*, 1989 ; Evans *et al.*, 1990 ; Solo *et al.*, 1995). Différentes méthodes ont été utilisées et les critères d'évaluation ont varié suivant les études, ce qui rend la comparabilité des résultats difficile tant pour les études de laboratoire que pour les études de terrain. Pour les études de laboratoire, les critères d'évaluation le plus souvent utilisés ont été l'effet Knock down (KD), la létalité immédiate, la létalité à 24 heures et, rarement, l'inhibition du gorgement. Les méthodes de mesure varient selon les études : test en cônes OMS standards avec durée d'exposition limitée, test en cylindres OMS avec durée d'exposition limitée, contact forcé avec la pièce de tissu imprégnée durant un temps limité mais aussi contact prolongé jusqu'à 100% d'effet KD avec mesure du temps nécessaire etc. Des études de répulsivité ont rarement été réalisées. Pour les études de terrain, les critères ont été, soit des mesures entomologiques (nombre de piqûres évitées, piqûres à travers les treillis, nombre de moustiques chassés, nombre de moustiques se posant), soit des mesures cliniques de morbidité (nombre de cas, nombre de séroconversions, avec ou sans treillis imprégnés).

La plupart des études indiquent une protection supérieure conférée par l'imprégnation (Frost *et al.*, xxxx ; Breeden *et al.*, 1982 ; Gupta *et al.*, 1987 ; Sholdt *et al.*, 1988 ; Gupta *et al.*, 1989 ; Shoult *et al.*, 1989 ; Evans *et al.*, 1990 ; Harbach *et al.*, 1990 ; Solo *et al.*, 1995 ; Richards, 1996 ; Young & Evans, 1998 ; Frances *et al.*, 2003), mais cette protection n'est pas toujours retrouvée (Eamsila *et al .*, 1994 ; Asilian *et al.*, 2003). Selon plusieurs études, l'utilisation sur les parties découvertes d'un répulsif cutané optimise la protection conférée par les treillis imprégnés (Young & Evans, 1998 ; Gupta *et al.*, 1987).

Dose efficace : une concentration de 1 gramme à 1,25 gramme par m² de tissu est considérée comme suffisante pour assurer la protection des porteurs de vêtements imprégnés.

Mécanisme d'action : la perméthrine utilisée en imprégnation des vêtements protége des piqûres de moustiques par un double effet : répulsif (Shemanchuk, 1981 ; Lane & Anderson, 1984) et insecticide avec un effet Knock Down (KD) (Lillie et *al.*, 1988 ; Schreck & self, 1985). C'est un produit insecticide et insectifuge selon la concentration. Aux plus fortes concentrations, la perméthrine a un effet KD qui non seulement protége le porteur mais peut réduire de 90% le taux de piqûres aux environs des personnes portant des vêtements traités (Schreck et *al.*, 1984). Il y a alors une protection collective. Aux faibles concentrations, l'effet KD ne se fait plus sentir mais l'effet répulsif demeure, le moustique peut se poser sur le vêtement traité mais il absorbe alors une quantité de produit suffisante pour l'empêcher de piquer. Il persiste pour le porteur une protection personnelle. Cet effet répulsif a l'intérêt de persister à des concentrations plus faible de perméthrine et permettre par conséquent un maintien de l'efficacité malgré les lavages.

Effet du lavage : Si les rinçages à l'eau froide (jusqu'à 50) ne diminuent pas l'efficacité des tissus imprégnés, les lavages à l'eau chaude diminuent sérieusement l'efficacité tandis qu'un seul lavage à sec ôte toute protection. Le premier lavage d'un tissu imprégné par aspersion ou par trempage entraîne une perte d'au moins 50 % du produit initial : 60 % (Frances *et al.*, 2003 ; Miller *et al.*, 2004), 50% (Faulde *et al.*, 2003). Eamsila retrouve une perte de 40 à 70 % au bout de 3 lavages (Eamsila *et al .*, 1994). Selon Miller *et al.* (2004) la quantité résiduelle reste stable jusqu'à 20 lavages mais ce résultat n'est pas retrouvé par Faulde *et al.*, (2003). Gupka *et al.* (1989) considère que la perte de perméthrine entraîne une perte rapide de l'effet KD mais qu'il persiste un effet répulsif suffisant pour la protection du combattant. La plupart des auteurs et des fournisseurs considèrent que la protection conférée ne dépasse pas 6 à 8 lavages. Les techniques d'incorporation d'insecticide dans les tissus sont actuellement en pleine évolution comme en témoigne l'évolution du concept d'imprégnation permanente pour les moustiquaires (WHOPES, 2003). Pour pallier les pertes au lavage, des techniques d'imprégnation permanente ont été étudiées par de nombreux industriels. Ces techniques ont deux avantages : éviter toute manipulation d'insecticide et limiter ainsi les expositions et supprimer toutes les contraintes logistiques de réimprégnation. Les vêtements imprégnés industriellement sont à l'heure actuelle une spécificité militaire (Faulde *et al.*, 2006).

Evaluation de la résistance aux conditions climatiques :
L'effet de l'exposition aux conditions climatiques tropicales (illumination, chaleur, humidité relative etc.) a été évalué en laboratoire (Gupka *et al.*, 1989). Après exposition de plusieurs semaines, il ne reste que peu de perméthrine sur le tissu mais suffisamment pour procurer un effet protecteur bien que l'effet KD ait disparu. La faible dose de perméthrine qui persiste procure une protection de 85 % contre les piqûres d'*Aedes aegypti* (Gupka *et al.*, 1990).

6.1.2. Efficacité des Tissus imprégnés de perméthrine vis-à-vis des moustiques du genre Aedes :

Aedes aegypti :

La plupart des études d'évaluation de l'efficacité en laboratoire (effet toxique et effet répulsif) sont menées sur des souches d'élevage d'*Aedes aegypti* et attestent de la réalité de la protection conférée par l'imprégnation de perméthrine contre les moustiques de cette espèce, vectrice naturelle des virus de la dengue et de la fièvre jaune.

Aedes albopictus :

Peu d'étude ont été menées spécifiquement sur *Aedes albopictus*. En laboratoire, Schreck *et al.* (xxxx) ont montré sur une souche sauvage nord américaine, élevée pour l'occasion, que le traitement par la perméthrine empêchait les piqûres à travers les treillis jusqu'à 5 lavages (Schreck & McGovern, 1989). Sur le terrain, Sholdt *et al*. (xxxx), ont montré en conditions d'utilisation que le port du treillis imprégné réduisait de 50 % les piqûres d'*Aedes albopictus* sur les zones de peau découvertes alors que l'utilisation d'un répulsif cutané seul (DEET) les diminuait de 90 % et que l'association treillis – DEET offrait une protection de 100% (Sholdt *et al.*, 1988).

Autres moustiques du genre Aedes :

Le port de vêtements imprégnés de perméthrine confère une protection réelle contre les moustiques du genre *Aedes* mais le niveau de cette protection varie selon les espèces.
Dans une étude menée en Australie, le port du treillis imprégné de perméthrine augmentait de 40 % la protection conférée par les répulsifs seuls contre les piqûres de l'ensemble des moustiques et seul le treillis imprégné possédait une efficacité contre toutes les espèces présentes du genre *Aedes* (Gupta *et al.*, 1987). Lors d'une étude de terrain en Thaïlande, le port du treillis imprégné réduisait à lui seul de 43% les piqûres d'*Aedes vigilax* et augmentait la protection conférée par les différents répulsifs (Harbach *et al.*, 1990). Ce résultat n'était pas retrouvé pour *Aedes taeniorhynchus* pour qui l'imprégnation empêchait seulement les piqûres à travers le tissu (Schreck & Kline, 1989).

6.1.3. Imprégnation industrielle : expérience de l'Armée Française :

Depuis de nombreuses années déjà, de nombreux industriels ont développé des techniques d'imprégnation permanente. Ces techniques ont deux avantages :

- éviter toute manipulation par l'utilisateur ou un service spécialisé d'insecticide et limiter ainsi un risque, bien que faible, d'intoxication ;
- supprimer toutes les contraintes logistiques de réimprégnation (achat de perméthrine, transport, service spécialisé d'imprégnation, création de kits de réimprégnation pour l'utilisateur, traçabilité de la réalité des réimprégnations etc.).

Ces techniques font l'objet d'études de laboratoire par plusieurs forces armées (Faulde *et al.*, 2006). Les techniques d'incorporation d'insecticide dans les tissus sont actuellement en pleine évolution comme en témoigne l'évolution du concept d'imprégnation permanente pour les moustiquaires (WHO, 2003).

En 1995, l'armée française a étudié l'acceptabilité et la tolérance de treillis confectionnés à partir de tissus pré-imprégnés industriellement de perméthrine à la dose 1 g/m². Les études réalisées au Scercat ont alors montré qu'après imprégnation industrielle de Peripel® à la dose de 1 g/m², la dose de perméthrine résiduelle était de 60% après 1 lavage à chaud, de 40% jusqu'à 5 lavages et de 20% après 10 lavages. Des tests menés sur animal (cobaye) en laboratoire avec des tissus lavés 10 fois et comprenant une dose résiduelle de 250 à 300 mg de perméthrine par m² ont montré un effet répulsif

de 95 % sur *An. arabiensis* (Desfontaine *et al.*, 1995). En 1998, des treillis confectionnés à partir de tissus pré-imprégnés à la dose de 1 g/m² ont été mis en dotation dans les unités stationnées en zones d'endémie palustre.

Selon les spécifications des tissus, le procédé d'imprégnation devait permettre de conserver une dose efficace de perméthrine jusqu'à 30 lavages (Norme AFNOR : lavage à 60 °C en machine). L'efficacité de ces treillis a été étudiée en laboratoire (test *in vivo* type tests en cônes OMS) et sur le terrain (étude en case piège). Les tests *in vivo* ont montré une inefficacité en termes de létalité et d'effet Knock down. Cette inefficacité sur la mortalité a été confirmée par l'étude en case piège réalisée en 2001 (Deparis & Baudon, 2002). Les dosages réalisés sur des échantillons de tissus (avant lavage, après 10, 20 et 30 lavages) ont montré que les quantités de perméthrine étaient pourtant suffisantes. L'hypothèse d'une absence de biodisponibilité de la perméthrine a été évoquée (Deparis, 2001). Le cahier des charges pour l'imprégnation industrielle a été modifié et la biodisponibilité de la perméthrine est maintenant avérée. Une nouvelle série de tests in vivo, réalisée en novembre 2003 comparait tissu non imprégné, tissu imprégné manuellement, tissu pré-imprégné non lavé et tissu pré-imprégné après 10, 20 et 30 lavages. Les performances aux tests en cônes des tissus imprégnés industriellement n'étaient pas bonnes, mais elles n'étaient pas inférieures à celles de l'imprégnation manuelle (Pagès, 2003). Des tests réalisés au Laboratoire de lutte contre les insectes nuisibles (LIN - Montpellier) de l'Institut de recherche et de développement (IRD), ont montré que, avec une imprégnation par trempage de tissu de treillis, même à 3 g /m² de perméthrine, les taux de létalité ou de KD obtenus étaient très inférieurs à ceux attendus si le contact des moustiques avec le tissu avait été forcé. L'absence de KD et de mortalité sont sans doute liés à l'effet répulsif de la perméthrine qui entraîne chez les moustiques un évitement du contact avec le tissu. Le treillis imprégné vise à assurer la protection d'un individu afin d'éviter qu'il ne soit piqué. Il n'est donc pas nécessaire d'avoir un effet insecticide, le seul effet répulsif devant suffire à protéger le combattant. Une deuxième évaluation de l'effet répulsif des treillis a été réalisée en laboratoire et a montré une inhibition du gorgement chez *Aedes aegypti* (Pagès, 2003). Cette inhibition du gorgement persistait jusqu'à 20 lavages à chaud en machine (normes AFNOR).
Pour s'assurer de l'effet protecteur des treillis contre les piqûres d'anophèles vecteurs du paludisme, deux études en conditions expérimentales sur des populations d'anophèles d'élevage puis en conditions naturelles sur des populations sauvages ont été réalisées en 2005 et en 2006 en partenariat avec le Centre de recherche entomologique de Cotonou (CREC) dans le cadre de l'accord cadre de collaboration scientifique passé entre l'IRD et le Service de santé des armées (SSA). La première étape a consisté à évaluer l'efficacité des treillis en conditions semi-naturelles, par des lâchers de moustiques *An. gambiae* d'élevage, sensibles et résistants aux pyréthrinoïdes, dans des cases expérimentales abritant un volontaire en tenue (Pagès, 2006). Cette étude a permis de mettre en évidence les points suivants :

- les treillis imprégnés diminuent le contact homme-vecteur avec la souche sensible d'*An. gambiae,* essentiellement grâce à l'action inhibitrice des treillis sur le taux de gorgement et, dans une moindre mesure, à la mortalité des moustiques avant qu'ils ne piquent les dormeurs ;
- les treillis imprégnés ne diminuent pas de manière significative le contact homme-vecteur avec la souche résistante d'*An. gambiae* ;
- le treillis imprégné non lavé n'assure pas une protection à 100% des dormeurs.

La seconde étape a consisté à étudier en cases expérimentales, sur des populations naturelles d'*An. gambiae* sensibles aux pyréthrinoïdes, l'efficacité de treillis imprégnés de perméthrine. D'une manière générale, la protection personnelle conférée par les treillis imprégnés lavés ou non lavés contre *An. gambiae* est très faible, d'une part, en raison de l'absence d'effet déterrent et, d'autre part, en raison des faibles inhibitions des taux de piqûres (diminution de 20% de 0 à 20 lavages) . Il en est de même pour la mortalité qui n'excède jamais 10%, même avec des treillis non lavés.

Toutefois, bien que l'efficacité globale soit faible, il est intéressant de noter qu'elle se maintient pendant 20 lavages sans perte notable d'activité. Ces résultats confirment ceux de l'étude préliminaire conduite en case piège dans la région de Cotonou avec des lâchers de moustiques d'élevage.

Durant ces deux études, nous avons évalué en parallèle l'effet protecteur des treillis sur d'autres genres de moustiques sauvages, les uns potentiellement vecteurs de maladies, les autres constituant une nuisance importante pour les personnes. Sur *Culex quinquefasciatus*, espèce très agressive polyrésistante à la plupart des familles d'insecticide, le port du treillis imprégné seul diminue les piqûres de 70% sur les zones de peau découvertes. Le niveau de protection obtenue contre *Mansonia sp* est lui aussi élevé, d'environ 70%.

Au total, la protection conférée par le treillis pré-imprégné, contre les vecteurs du paludisme est faible. Néanmoins la transmission s'effectuant de nuit, la plupart des hommes sont protégés par les moustiquaires imprégnées qui constituent à l'heure actuelle l'outil majeur pour la protection contre le paludisme. En situations d'urgence ou lors des gardes de nuit, l'association de répulsifs cutanés devrait pallier le manque de protection. Le maintien d'une efficacité inaltérée jusqu'à 20 lavages est un élément très positif, de même que l'excellente protection contre des moustiques d'autres genres.

Pour confirmer ces résultats, une évaluation de l'efficacité des treillis pré-imprégnés contre les moustiques du genre *Aedes* qui sont des vecteurs diurnes d'arboviroses (Dengue, Chikungunya, etc.), maladies contre lesquelles il n'existe aucune protection vaccinale ou médicamenteuse et pouvant frapper de manière épidémique et fortement obérer la capacité opérationnelle des unités débutera en janvier 2007 au Bénin. Les résultats de cette étude seront disponibles fin mars 2007. A l'issue de cette étude, une évaluation complète du confort proposé au combattant (protection contre les moustiques nuisants) et de la protection conférée par le treillis pré-imprégné aux combattants contre l'ensemble des maladies transmises par les moustiques (arboviroses et paludisme) sera disponible.

6.2. Tissus imprégnés hors vêtements

<u>Tentes imprégnées</u>

La perméthrine en imprégnation de tissu de tentes offre aussi une protection contre les piqûres des moustiques du genre *Aedes*. En 1991, Schrek a montré que les tentes traitées à la perméthrine conféraient en condition normales d'utilisation, une protection de plusieurs mois contre les piqûres de moustiques. Le pourcentage de protection contre les piqûres d'*Aedes aegypti* a été, pour l'année, de 88 %. Une autre étude menée en 1995 a montré que l'imprégnation des tentes diminuait de 89 à 94 % les piqûres sous la tente et de 43 à 82 % à l'extérieur de la tente (Heal *et al.*, 1995). Une nouvelle étude en 2005, a confirmé la protection conférée contre les piqûres de moustiques dans une zone par l'imprégnation des tentes (Boulware & Beisang, 2005).

<u>Rideaux imprégnés</u>

Les voilages, rideaux ou autres structures imprégnées de pyréthrinoïdes (perméthrine, deltaméthrine, alpha-cyperméthrine, etc.) sont couramment utilisés dans la lutte contre les vecteurs d'arboviroses en Asie (Kawada *et al.*, 2005) et du paludisme en Afrique et en Inde. Ils ont aussi montré leur efficacité dans la protection contre les phlébotomes vecteurs de leishmaniose cutanée en Amérique du sud. Récemment, des rideaux imprégnés de pyréthrinoïdes ont été testés isolément ou combinés à une lutte anti-larvaire pour le contrôle d'*Aedes aegypti* (Kroeger *et al.*, 2006). Ils ont fait preuve d'une réelle efficacité pour diminuer la densité des vecteurs de dengue dans les zones

traitées mais aussi dans les zones adjacentes. Ce mode de lutte mériterait d'être évalué dans la protection des personnes contre *Aedes albopictus.*

6.3. Comparaison de l'efficacité protectrice de la combinaison répulsifs et tissus imprégnés

Schreck et McGovern (1989) ont comparé l'efficacité protectrice contre *Aedes albopictus* et *Ae. aegypti* de 5 répulsifs (DMP ; EHP ; CYM ; CYP et Deet standard à 25%) et de tissus imprégné de perméthrine Permanone ® (0,125 mg ma/cm^2) lavés 1 à 5 fois avec de l'eau chaude et du détergent.

Les répulsifs sont testés en exposant pendant 3 min toutes les 30 min un avant bras traité et le critère est le temps de protection totale (= délai entre le traitement et la première piqûre, confirmée par une seconde dans les 30' suivantes).

Le tissu traité est testé selon la même méthode de base mais l'exposition dure 15' et le KD est noté après ces 15' puis 45', le taux de piqûres à travers tissus non traité et traité (et lavé une ou plusieurs fois) est ainsi comparé.

Les durées de protection conférées par les répulsifs sont regroupés dans le tableau I.

Tableau I. Durée de protection conférée par les répusilfs sur la peau.

répulsifs	*Aedes albopictus*	*Aedes aegypti*
DMP	3,2 h	0,7 h
EHD	4,3 h	1,4 h
CYM	7,1 h	5,7 h
CYP	6,4 h	3,9 h
DEET 25% (standard)	7,9 à 8,7 h	6,9 à 5 h
DEET 35% (à évaporation ralentie)	> 10 h	
DEET à 12,5%	6,3 h	

Ainsi il apparaît qu'*Ae. albopictus* est plus sensible qu'*Ae.aegypti* aux répulsifs testés et même à 12,5% le Deet a conféré une protection complète pendant 6 heures. La nouvelle formulation de Deet testée (à évaporation réduite) confère une protection complète pendant pratiquement toute la journée.

Les tissus imprégnés de perméthrine confèrent une protection complète contre les piqûres d'*Aedes albopictus* même après 5 lavages à l'eau chaude. Par contre les lavages ont réduit l'effet KD passant de 60% avant les lavages à 26% après 5 lavages.

Les auteurs préconisent l'association du DEET sur la peau et des vêtements imprégnés de perméthrine à 0,125 mg ma/cm^2 pour obtenir la meilleure protection.

Evaluation de l'efficacité protectrice de l'association Deet/peau + vêtements traités à la perméthrine

Schreck *et al*. (1984) ont étudié sur le terrain en Floride l'efficacité protectrice contre *Aedes taeniorhynchus* procurée par le DEET (75%) et les vêtements (uniformes militaires 50% nylon-50%

coton) imprégnés de perméthrine à 0,125 mg m.a/cm^2, chaque méthode étant utilisée isolément ou associés.

L'exposition est de 9 heures, de 7h30 à 16h30 et les moustiques sont capturés sur la peau et sur les vêtements, traités ou non.

Les principaux résultats sont regroupés dans le tableau II.

Tableau II. Efficacité des associations vêtements imprégnés et répulsifs.

Traitement	Nb moyen de piqûres/ sujets/jour		
	total	Sur la peau	A travers les vêtements
Deet sur la peau	98,5	12,1	86,4
Perméthrine sur les vêtements	53,5	53,3	0,3
Deet + perméthrine	1,5	1,5	0,0
Témoin	2287,3	1891,0	396,3

Il est clair que :
- la protection maximale est procurée par l'association Deet sur la peau + treillis traité à la perméthrine avec 99,9% moins de piqûres reçues que le sujet témoin !
- les vêtements imprégnés confèrent une protection de 97,6% et le répulsif peau de 95,7% ;
- la présence de DEET sur la peau n'empêche pas les moustiques de piquer à travers les vêtements ;
- pratiquement aucune piqûre n'est enregistrée à travers le treillis traité alors que prés de 400 piqûres sont notées à travers le tissu non traité.

Les mêmes vêtements traités ont été utilisés pendant toute l'expérimentation et ont conservés leur efficacité pendant les 40 heures d'essais.

Deux autres points sont à relever :
- malgré la présence de Deet sur la peau des piqûres d'*Aedes taeniorhynchus* sont toujours enregistrées toute la journée ;
- par contre la présence de treillis imprégnés réduit le nombre de moustiques dans les environs et le risque d'être effectivement piqué ce qui constitue à la fois une protection personnelle et une certaine forme de protection collective

Schreck et Kline (1989) ont étudié la protection personnelle procurée par un répulsif (DEET à 75% ; 3M à 35% de DEET ; Biotek à 44% de DEET) et de vêtements (treillis militaires 100% coton) traités à la perméthrine (0,125 mg m.a./cm^2) contre les piqûres d'*Aedes taeniorhynchus* dans le Parc des Everglades en Floride. L'étude a également porté sur le lieu des piqûres (figure, mains etc) et les sujets étaient exposés de 09h à 19h pour évaluer la durée de protection complète définie comme « la durée entre l'application du répulsif et la première piqûre confirmée par une seconde piqûre au cours des 30' suivantes ».

Les durées moyennes de protection complète selon les méthodes de protection utilisées sont regroupés dans le tableau III.

Tableau III. Efficacité des uniformes traités.

produit répulsif/peau		Durée de protection totale			
		Uniforme Traité		Uniforme Non traité	
	% DEET	/bras	/tête	/bras	/tête
Standard	75%	12,5 h	6,5 h	11,3 h	8,7 h
3M®	35%	11,7 h	9,3 h	12,0 h	6,7 h
Biotek®	44%	12,3 h	9,2 h	11,9h	10,1 h

De façon générale :

- la protection conférée par les 3 produits répulsifs est comparable quelle que soit la concentration en Deet (donc augmenter de 35% à 75% n'a pas apporté un gain particulier en terme d'efficacité) et que l'uniforme soit traité ou non ;
- sur les peaux traitées avec un répulsif 12 à 30% des piqûres d'*Aedes taeniorhynchus* ont été observées sur les bras et 70 à 80 % sur la tête (qui n'a visiblement pas été aussi bien protégée bien que du produit ait été mis sur la figure, les oreilles et le cou).

Dans cette zone de forte densité il faut donc renouveler plus fréquemment le répulsif sur la tête que sur les bras pour conserver une bonne protection contre les piqûres d'*Aedes*.

Les volontaires portant un uniforme non traité ont reçu un total de 3497 piqûres, 2806 à travers les pantalons (80%) et 691 (20%) à travers les tricots.

Par contre *le port de treillis imprégné a conféré une protection importante* indiquée par le nombre moyen de piqûres effectuées à travers ces tissus qui sont de

- 42 piqûres/homme/heure à travers un treillis non imprégné (les moyennes quotidiennes de piqûres enregistrés au cours des 4 jours de tests ont été de 701 à travers les pantalons et 173 à travers les tricots soit près de 900 piqûres/homme/jour…) ;

- 0,02 piqûres/homme/heure à travers un treillis imprégné à la perméthrine (en tout il n'a été enregistré que 2 piqûres pendant les 4 jours du test), **soit une protection de 99,9% !!!**

6.4. Conclusions

Les vêtements imprégnés de perméthrine constituent une protection particulièrement efficace contre les piqûres d'*Aedes* (et autres insectes et arthropodes hématophages) durant la journée. Le tissu peut conserver son efficacité plusieurs semaines malgré les conditions climatiques tropicales et malgré

les lavages grâce à la persistance d'un effet répulsif aux faibles concentrations. Associés à l'utilisation de répulsifs cutanés, ils peuvent conférer une protection de 99% contre les piqûres.

Les tissus imprégnés de pyréthrinoïdes (perméthrine ou autre) peuvent constituer un moyen de protection efficace à l'échelon d'une famille ou d'une petite collectivité. Il serait utile de procéder à leur évaluation dans la lutte contre *Aedes albopictus* sur l'île de La Réunion.

7 Evaluation des risques liés aux produits insecticides dans le cadre de l'utilisation de moustiquaires pré-imprégnées

7.1. Inventaire des moustiquaires pré-imprégnées recommandées par l'OMS

Dans le cade de la lutte contre le paludisme, actuellement seules 2 moustiquaires pré-imprégnées sont recommandées par l'OMS (annexe 3) :

- Permanet© imprégnée de deltaméthrine ; elle est commercialisée par la société Vestergaard Frandsen
- Olyset© imprégnée de perméthrine commercialisée par la société Sumitomo

Il existe huit moustiquaires imprégnées à longue durée d'efficacité qui sont actuellement en cours d'essais sur le terrain ou au laboratoire ; ou en cours d'évaluation par l'OMS (tableau IV).

Tableau IV. Liste des moustiquaires imprégnées à longue durée d'efficacité en cours d'évaluation par l'OMS.

Substance active utilisée	Fabricant	Application
Alpha-cypermethrine	BASF, Allemagne	Prévention du paludisme
Alpha-cypermethrine	Clarke Moskito control Products, USA	Prévention du Paludisme
Deltamethrine	Intelligent Insect Control, France	Prévention du paludisme
Deltamethrine	Hiking Group Shandongtex Genfont, China	Prévention du paludisme
Deltamethrine	Netto Group, Thailande	Prévention du paludisme
Deltamethrine	Tana Netting, Thailande	Prévention du paludisme
Deltamethrine	Tianjin Yorkool, China	Prévention du paludisme
Lambda-cyhalothrine	Syngenta, Suisse	Prévention du paludisme

7.2. Evaluation des moustiquaires imprégnées de deltamethrine

7.2.1 Rappel des données de toxicologie

La deltaméthrine est une substance qui a été évaluée par de nombreuses structures. La commission européenne a réévalué la substance en 2002, dans le cadre de la directive relative aux produits agropharmaceutiques (91/414/CEE). Le résumé de la réévaluation est repris ici avec quelques commentaires et précisions sur certains point (CE, 2002).

La deltaméthrine est une substance lipophile et très peu hydrosoluble : Po/w = 5,43 (Barlow *et al.,* 2001) ou 4,6 (CE, 2002). Sa solubilité dans l'eau est : 2 µg/L. La substance est non ionisable.

Le passage membranaire se fait par diffusion passive. Or pour qu'il y ait un passage membranaire important, la substance doit être liposoluble et hydrosoluble. La deltamethrine n'étant pratiquement pas hydrosoluble, la diffusion passive n'est pas favorisée. En fait, des facteurs extrinsèques comme la nature du solvant, la présence de tensio-actifs (donc la nature de la formulation) influencent considérablement l'absorption de cette substance.

7.2.1.1. Métabolisme

Voie orale :

La biodisponibilité de la deltaméthrine formulée dans de l'huile de sésame et administrée à des rats par gavage, est 14,43% (Anadon *et al.,* 1996). Malgré l'utilisation d'une formulation favorable à l'absorption (solution huileuse), le résultat obtenu est faible. L'hydrolyse de la substance dans la lumière du TD explique peut-être cette valeur. Il n'y a pas d'étude de biodisponibilité réalisée avec une suspension aqueuse.

Une étude a été réalisée sur des jeunes hommes volontaires avec une molécule radio-marquée, mélangée à 1g de glucose, 10 ml de PEG 300 et 150 ml d'eau (WHO, 1990). L'élimination urinaire totale correspond à 51% de la dose administrée. On peut donc considérer que la biodisponibilité de la deltaméthrine par voie orale chez l'homme est supérieure à 51%.

La monographie européenne retient le taux de 75% d'après les résultats obtenus à partir d'une étude rat, mais les conditions de l'étude ne sont pas fournies (CE, 2002).

Voie cutanée :

La biodisponibilité par voie cutanée de la deltaméthrine, chez le rat est 3,6% (WHO, 1990). Dans le rapport européen d'évaluation de la deltaméthrine (CE, 2002), le taux retenu (10%) est théorique.

Inhalation :

Il n'y a aucune donnée sur l'absorption par inhalation de la deltaméthrine. Par défaut, elle est considérée de 100%.

Distribution :

Elle est large, il y a un tropisme pour le tissu adipeux.

Excrétion :

Rapide (75% en 24 h). Les excrétions urinaires et fécales sont équivalentes.

7.2.1.2. Toxicité

Toxicité aiguë

De nombreuses données sont disponibles et sont assez variables (WHO, 1990).

Les DL_{50}, voie orale, varient chez le rat de 31 à 139 mg/kg quand la deltaméthrine est en solution huileuse, de 67 à 87 mg/kg quand elle est dans un système PEG200 et elle est > à 5000 mg/kg en suspension aqueuse. Chez le chien, la DL_{50} est > 300 mg/kg quand la deltaméthrine est sous forme de poudre conditionnée dans des cachets ou 2 mg/kg dans un système PEG200. Chez la souris, la DL_{50} varie de 19 mg/kg (système PEG200) à 34 mg/kg (solution huileuse).

La toxicité varie fortement en fonction de la formulation, globalement les formulations avec du PEG 200 sont plus toxiques que les formulations en solution huileuse et beaucoup plus toxiques que les suspensions aqueuses ou formes solides. Comme la formulation de la substance joue donc un rôle important, il est nécessaire de connaître la forme physique de la deltaméthrine libérée par la moustiquaire, est-elle solide (équivalent à une suspension aqueuse) ou solubilisée dans un solvant organique ?

Les DL_{50} cutanées sont bien plus grandes : > 2 000 mg/kg chez le lapin ; chez le rat, elle est > 800 mg/kg (solvant = xylène) dans une étude et > 2940 mg/kg (système aqueux avec 1% de méthylcellulose) dans une autre étude.

Toxicité court terme :

Cible : système nerveux

NOAEL voie orale : 1 mg/kg/j, déterminé à partir d'une étude 90 j chez le rat et 1 an chez le chien.

NOAEL voie cutanée : 1 000 mg/kg/j, déterminé à partir d'une étude 21 j chez le rat.

NOAEL inhalation : < 3 mg/L, déterminé à partir d'une étude de 14 j réalisée sur des rats.

Génotoxicité :

Aucun effet génotoxique décrit à ce jour.

Toxicité long terme et cancérogénicité :

Cible : système nerveux

NOAEL : 25 ppm (1 mg/kg/j) – étude rats de 2 ans.

Non cancérogène (classification IARC : groupe 3)

Toxicité de la reproduction

Effet critique - reproduction : augmentation de la mortalité des petits et augmentation des poids des petits à des doses toxiques pour les parents

NOEL : 80 ppm (4,2 mg/kg/j), à partir d'une étude rat (adulte et portée)

Effet critique – toxicité du développement : rats, souris et lapins : pas de toxicité du développement à des doses toxiques pour la mère

NOAEL : rats NOAEL mères : 2,5 mg/kg/j ; NOEL(tox developpement) : > 5 mg/kg/j (dans une autre étude NOAEL = 10 mg/kg/j)

Neurotoxicité retard :

NOEL 50 ppm (4 mg/kg/j) – étude rats de 13 semaines, exposition : alimentation

7.2.1.3. Pharmacocinétique et cas particulier des nouveaux nés et des bébés

Qu'est ce qui différencie ces différentes catégories d'un point de vue toxicologique ?

1 – présence de la cible de la deltaméthrine

2 - l'absorption peut être différente

3 - le produit est présent en plus grande quantité au niveau de la cible car

- la distribution est différente
- l'élimination est réduite

1 – présence de la cible de la deltaméthrine

Ce point ne semble pas intervenir, la cible est présente chez tous les individus quel que soit l'âge.

2 – absorption différente :

Pour les prématurés : les épithéliums ne sont pas totalement finis, donc il y a un risque important de perméabilité plus grande.

Les nouveau-nés et bébés :

Le pH de l'estomac est différent, pratiquement neutre à la naissance, il diminue progressivement jusqu'à 3 ans pour atteindre une valeur équivalente à celle des adultes (Strollin-Benedetti & Baltes, 2003). La deltaméthrine étant une substance non ionisable, cette particularité physiologique n'a pas de conséquence.

La vidange gastrique est retardée (des temps de 6 à 8 h ont été décrits (Strollin-Benedetti & Baltes, 2003)). La substance reste plus longtemps dans l'estomac et se trouve en présence de lait et de sels biliaires qui peuvent en solubiliser une grande partie et ainsi augmenter son absorption.

Le transit intestinal est moins long, la substance reste moins longtemps dans la lumière du tube digestif ce qui est moins favorable à une bonne absorption.

L'exposition cutanée est également différente. Le ratio surface corporelle/poids est plus élevé chez le bébé et nourrisson que chez l'adulte, d'où une exposition relative plus grande (Strollin-Benedetti & Baltes, 2003). De plus, le stratum corneum est fin. L'épiderme est également plus hydraté chez les nouveau-nés, caractéristique qui le rend plus perméable (WHO, xxxx). Par contre, des auteurs n'ont pas observé de différence dans l'absorption cutanée de la permethrine chez le rat adulte de 82 j et le jeune rat de 33 j (Shah *et al.,* 1987).

3 – concentration plus élevée à exposition équivalente :

Distribution différente :

Les bébés ont très peu de graisse (80 à 90% d'eau, 10 à 15% de graisse (Strollin-Benedetti & Baltes, 2003)), or la deltaméthrine est distribuée dans les graisses chez l'adulte (Anand *et al.*, 2006). De plus la composition du tissu adipeux est différente : il contient environ 55% d'eau et 35% de lipides alors que chez l'adulte la composition est 25% d'eau et 70% de lipides. S'il y a très peu de graisses chez les bébés, on peut supposer que la fraction de deltaméthrine qui devrait être dans les graisses soit redistribuée dans un compartiment dont les propriétés physico-chimiques sont proches, c'est à dire le système nerveux central. Or le SNC est une des cibles de la deltaméthrine. L'atteinte du SNC est d'autant plus facile que la barrière héminto-méningée est encore immature et que la myélinisation se poursuit après la naissance (Strollin-Benedetti & Baltes, 2003).

Elimination plus faible : le foie et les reins ne sont pas matures chez les très jeunes enfants. L'élimination métabolique et l'excrétion peuvent donc être diminuées, et par conséquent la quantité de deltaméthrine qui demeure dans l'organisme est plus importante et sa persistance plus grande.

Une étude réalisée par Anand *et al.* (2006) montre, chez le rat, que les biotransformations sont moins importantes chez les jeunes et qu'il y a un effet âge :

- la clairance augmente avec âge (tableau V)

Tableau V. Evolution de la clairance chez le rat en fonction de l'âge.

clearance intrinsèque (h^{-1})	10 j	21 j	40 j	90
CaE plasmatique	0,39+/- 0,06	0,8+/-0,09	2,28+/-0,56	2,4 +/- 0,4
CaE hépatique	0,34 +/- 0,05	1,77+/-0,38	2,53+/-0,19	12 +/- 5,9
P450 hépatique	4,99 +/- 0,32	16,99+/-1,85	38,45+/-7,03	35,5 +/- 2,9

- le métabolisme (inactivation) augmente avec l'âge

- pour une même dose administrée par gavage (10 mg/kg), l'AUC diminue et est corrélée à l'importance de l'intoxication (chez les plus jeunes : 10 et 21 j : 100% de mortalité en moins de 8 et 16 heures respectivement).

De plus, toujours chez le rat, il a été montré dans une autre étude, que la toxicité aiguë est plus importante chez les jeunes (Sheets *et al.*, 1994 ; tableau VI)

Tableau VI. Evolution de la DL_{50} chez le rat en fonction de l'âge.

DL_{50} VO rat mg/kg)	âge
5	11 j
11	21 j
81	72 j

Très peu d'études ont été réalisées, *in vitro*, sur des bébés ou des enfants.

D'après Pope *et al.* (2005), qui ont étudié des fractions S9 humaines, il n'y a pas de différence entre celles provenant d'enfants (2, 3, 4, 8 et 24 mois) et d'adultes (20, 21, 34, 35 et 36 ans). Mais, pour chaque étude, il n'y a qu'une seule fraction S9 par âge et donc les résultats ne tiennent pas compte de la variabilité individuelle et de plus, il n'est pas possible de savoir à quels produits les individus étaient exposés avant le prélèvement hépatique.

Le métabolisme de la deltaméthrine fait intervenir des P 450 et des estérases. Les isoenzymes qui interviennent chez le rat sont : CYP 1A2, CYP 1A1 et dans une moindre mesure CYP 2C11. Les biotransformations catalysées par les P450 sont 3 à 15 fois plus importante que celles catalysées par les carboxylestérases. De plus les carboxylestérases hépatiques sont plus efficaces que les carboxylestérases plasmatiques (Anand *et al.*, 2006).

Autres métabolites

CYP 1A2, 1A1 et 2C11

Carboxylestérases

Autres métabolites

Figure 1. Métabolisme de la delataméthrine lié l'intervention des P 450 et des estérases.

Métabolisme de la deltaméthrine :

Les mêmes P 450 semblent intervenir chez l'être humain (Anand *et al.*, 2006). Mais les informations disponibles sur la présence de ces P450 chez le nouveau-né et l'enfant sont limitées. L'information la plus complète concerne CYP 1A2. Il est à peine détectable chez le nouveau-né, devient plus important à partir de 1 – 3 mois tout en restant à un niveau inférieur à 30% de celui de l'adulte. A 1 an il atteint 50% du niveau adulte, ce seuil n'est atteint qu'à partir de 3 ans (Sonnier & Cresteil, 1998).

Ces différents éléments vont dans le sens d'une sensibilité plus grande des nouveau-nés et nourrissons. Mais un rapport récent de l'OMS sur les pyrethrinoides (WHO, 2005) fait référence dans le paragraphe 5.6 à une étude réalisée sur des ratons sevrés exposés à des doses assez faibles (1, 2 et 4 mg/kg). D'après cette étude, les jeunes sevrés ne semblent pas plus sensibles que les adultes aux doses relativement faibles. La sensibilité plus grande semble n'être rencontrée qu'avec

des doses élevées, en toxicologie aiguë et semble absente en toxicologie chronique, quand des doses plus faibles sont utilisées.

Bilan toxicité

Les différences relatées ci-dessus entre l'enfant et l'adulte ne sont pas suffisantes pour justifier de l'application d'un facteur de sécurité supplémentaire pour l'enfant

- **Exposition aigue :**

ARfD[7] : pas de données, par défaut : 0,01 mg/kg/j

- **Exposition chronique :**

DJA[8] : 0,01 mg/kg/j ; facteur de sécurité 100 (étude rat 90 j et chien 1 an) ; l'exposition attendue dans ce contexte épidémique se rapproche plus d'une exposition subchronique, ce qui est compatible avec la durée des études expériementales et ne justifie donc pas l'application d'un facteur supplémentaire de sécurité.

7.2.2 Caractérisation de l'exposition d'une personne placée sous une moustiquaire imprégnée de deltamethrine

Les voies potentielles d'exposition sont l'inhalation, le passage des résidus de la moustiquaire à la peau qui est en contact avec elle et pour les enfants et bébés la voie orale (mains contaminées dans la bouche, moustiquaire mâchée et/ou sucée). Le scénario proposé par l'organisation mondiale de la santé prend en compte, en plus de l'adulte, un nouveau-né de 3 kg et un enfant d'un an de 10 kg.

La dose de deltaméthrine se trouvant dans les moustiquaires imprégnées disponibles sur le marché varie de 15 à 50 mg/m². La valeur la plus importante sera retenue pour déterminer l'exposition des personnes qui dorment sous ces moustiquaires.

7.2.2.1 Exposition par inhalation

L'exposition par cette voie peut être calculée avec l'équation (1) suivante

---

[7] ARfD ou Dose de Référence Aigue : pour les molécules dont l'effet toxique se manifeste rapidement dès la première ingestion, exprimée en mg/kg de poids corporel/jour. Elle représente en pratique la quantité de résidus de pesticide qu'un individu ne doit pas dépasser au cours d'un repas ou d'une journée.

[8] DJA : Dose Journalière Acceptable est la référence de toxicité à long terme (chronique) pour l'homme. C'est l'estimation de la quantité de substance active qui, ingérée quotidiennement par un individu tout au long de sa vie, semble ne présenter aucun risque appréciable, compte tenu de toutes les données disponibles au moment où elle est établie. Elle est exprimée en mg/kg de poids corporel/jour.

I = C x RV x H (1) I = quantité d'insecticide inhalée (µg/j)

C = concentration en insecticide dans la zone où la personne respire (µg/m^3)

RV = volume respiré (m^3/h)

H = temps moyen passé sous la moustiquaire chaque jour (h/j)

Valeur de RV adulte : 0,4 m^3/h

Enfant de 10 kg (référence : moins de 18 ans) : 0,3 m^3/h

moins de 3 ans : 0,2 m^3/h

Temps passé sous la moustiquaire (= temps de sommeil)

Adulte : 8 heures

Enfant de 10 kg (référence : moins de 18 ans) : 10 heures

moins de 3 ans : 12 heures

La deltaméthrine est une substance peu volatile : 2.10^{-6} Pa (20-25 °C). Des données expérimentales montrent que l'exposition par inhalation est négligeable (WHO, 2004) sans plus de renseignement sur cette étude. Une autre étude a été réalisée avec un autre pyréthrinoïde, la cyfluthrine (Barlow *et al.*, 2001). Des teneurs comprises entre 0,02 et 0,055 µg/m^3 ont été mesurées. La dose de cyfluthrine dans la moustiquaire était de 50 mg/m² et la pression de vapeur de l'isomère le plus volatil est 2×10^{-6} Pa. Sachant que la deltaméthrine est environ 2 fois plus volatile, il est possible d'utiliser le double de la plus forte valeur (0,055 µg/m^3) pour calculer l'exposition par inhalation. On obtient alors à partir de l'équation (1) :

Adulte (60 kg) :	**0.000352 mg/j**
Enfant de 10 kg :	**0.00033 mg/j**
Nouveau-né de 3 kg	**0.000264 mg/j**

7.2.2.2 Exposition par contact cutané

On considère que le tronc, les bras, les mains, les jambes et les pieds ne sont pas couverts par un vêtement et 30% de leur surface peuvent être au contact avec la moustiquaire (tableau VII)

Tableau VII. Surfaces du corps en contact avec la moustiquaire.

Région	Surface pouvant être en contact avec la moustiquaire (m^2)		
	Adulte	**Enfant (10 kg)**	**Nouveau-né (3 kg)**
Tronc	0,167	0,069	0,0248
Mains	0,027	0,009	0,0035
Bras	0,076	0,022	0,0097
Jambes	0,070	0,020	0,0069
Pieds	0,038	0,013	0,0045
Total	0,378	0,133	0,0494

Le calcul de l'exposition cutanée quotidienne (D en mg/jour) potentielle se fait avec l'équation (2):

$$\mathbf{D = T \times \tau \times A \ (2)}$$

Avec T : dose utilisée pour traitée la moustiquaire (mg/m^2) = 50 mg/m^2

τ : coefficient de transfert caractérisant la libération de l'insecticide de la moustiquaire

A : surface cutanée exposée (m^2)

Une étude a été réalisée pour mesurer le transfert de deltaméthrine à partir de tapis traités. Le coefficient de transfert s'est stabilisé à 2,5%. A défaut de données provenant d'études réalisées avec des moustiquaires, ce coefficient peut être utilisé.

On obtient donc à partir de l'équation (2) :

Adulte : **0,472 mg/j**

Enfant 10 kg : **0,166 mg/j**

Nouveau-né 3 kg : **0,062 mg/j**

7.2.2.3 Exposition par voie orale

Cette voie concerne les enfants et correspond à un transfert main souillé – bouche et également à la possibilité de mâcher et sucer la moustiquaire.

Exposition orale indirecte : passage main – bouche :

La surface de la main se trouve dans le tableau précédent et la contamination de la main est calculée avec l'équation (2). A défaut de mesure, on considère que 10% de l'insecticide se trouvant sur la main passe dans la bouche.

On obtient alors :

Enfant 10 kg : **0,00112 mg/j**

Nouveau-né 3 kg : **0,00044 mg/j**

Exposition orale direct : moustiquaire dans la bouche :

Dans le scénario proposé par l'organisation mondiale de la santé, l'enfant prend un carré de 50 cm² (soit un carré d'un peu plus 7 cm de côté) dans la bouche pendant toute la nuit. Ce scénario peut être retenu pour un enfant de 1- 2 ans (10 kg) mais n'est pas du tout réaliste pour un nouveau-né de 3 kg. On peut retenir un morceau de 10 cm² (soit un carré d'environ 3,2 cm de côté) comme étant plus réaliste et malgré tout compatible avec un scénario «pire cas».

L'exposition orale directe (B) peut être calculée avec l'équation (3) :

$$\mathbf{B = T \times S \times \tau'}$$

T = dose d'insecticide dans la moustiquaire (mg/m²)

S = surface (m²) au contact avec la bouche (S = 0,005 pour enfant de 10 k, S = 0,001 pour les nouveau-nés de 3 kg)

τ' = taux de transfert moustiquaire – bouche

Le guide publié par l'OMS (WHO, 2004) préconise de prendre comme taux de transfert moustiquaire – bouche 30%, taux provenant d'une étude «lavage». Mais les conditions expérimentales d'un lavage (volume d'eau important, utilisation de tensio-actifs, …) ne peuvent pas s'appliquer à un mâchonnement (volume d'eau bien plus faible et absence de tensio-actif). De plus, la deltaméthrine est pratiquement insoluble dans l'eau, le transfert «fibres de la moustiquaire – bouche» ne sera pas favorisé. 3% est un coefficient plus réaliste.

On obtient alors :

Enfant de 10 kg : **0,0075 mg/j**

Nouveau-né 3 kg : **0,0015 mg/j**

7.2.2.4 Bilan : exposition globale

Tableau VIII. Bilan des expositions à la deltaméthrine lors de l'utilisation d'une moustiquaire imprégnée.

catégorie	Inhalation	Cutanée	orale	
			main/bouche	mâchonnement
Adulte (60kg) (mg/kg)	0,000352	0,472	0	0
Enfant (10 kg) (mg/kg)	0,00033	0,166	0,00112	0,0075
Nouveau-né (3 kg) (mg/kg)	0,000264	0,062	0,00044	0,0015

7.2.3 Evaluation du risque lié à l'utilisation de moustiquaires imprégnées de deltaméthrine

On considère que l'absorption est 100% par voie orale

100% par inhalation

10% par voie cutanée

DJA deltaméthrine, voie orale : 0,01 mg/kg,

Tableau IX. Evaluation des risques liés à l'utilisation d'une moustiquaire imprégnée de deltaméthrine.

catégorie	Dose totale (mg/j)	Dose systémique mg/kg.j	MOS	% DJA
Adulte (60kg)	0,0476	$7{,}9.10^{-4}$	12,7	7,9%
Enfant (10 kg)	0,0257	$2{,}56.10^{-3}$	3,9	25,7%
Nouveau-né (3 kg)	0,0084	$2{,}8.10^{-3}$	3,6	28,0%

Conclusion

Actuellement, l'OMS classe la bifenthrine, la deltaméthrine, la cyfluthrine, l'alpha-cyperméthrine, la lambda-cyhalothrine et la perméthrine comme substances modérément dangereuses (classe II).

Dans les conditions de réalisation de cette évaluation, qui reste cependant approchée compte tenu de l'absence d'un certain nombre de données ou de paramètres, il semble que l'utilisation de deltaméthrine en imprégnation des moustiquaires ne présente pas de risque inacceptable pour l'homme adulte, l'enfant ou le nouveau-né, les niveaux d'exposition restant inférieurs à la DJA de cet insecticide : 10, et moins de 30 % de la DJA respectivement pour l'homme adulte, l'enfant de moins de 10 kg et le nouveau-né.

7.3. Evaluation des moustiquaires imprégnées de permethrine

La perméthrine est une substance connue, largement utilisée et qui a été évaluée par diverses instances européennes et mondiales depuis de nombreuses années. Elle fait partie des substances biocides actuellement en cours de réévaluation au plan européen (RMS : Ireland). Les données résumées ci-dessous proviennent du « draft evaluation report for permethrin » réalisé par l'Irlande plus quelques données issues de l'organisation mondiale de la santé (WHO 2004, 2005) lorsqu'elles manquaient dans l'évaluation de l'Etat Membre Rapporteur (RMS).

La perméthrine est un liquide visqueux très peu soluble dans l'eau (< 4.95 µg/L à 25 °C). Nous ne disposons pas de son Log Pow qui cependant doit être élevé (très supérieur à 3).

Il s'agit d'un mélange de 4 stéréoisomères [IR, *trans*], [IR, *cis*], [IS, *trans*], [IS, *cis*]. Le ratio *cis :trans* est d'environ 1 : 3 (25 / 75 %), mais d'autres mélanges sont aussi mis sur le marché avec un ratio cis :trans d'environ 2 : 3 (40 / 60 %).

Le passage membranaire se fait par diffusion passive. Or pour qu'il y ait un passage membranaire important, la substance doit être liposoluble et hydrosoluble. La perméthrine n'étant pratiquement pas hydrosoluble, la diffusion passive n'est pas favorisée. En fait, des facteurs extrinsèques comme la nature du solvant, la présence de tensio-actifs (donc la nature de la formulation) influencent considérablement l'absorption de cette substance.

7.3.1 Rappel des données de toxicologie

7.3.1.1 Pharmaco-cinétique et métabolisme

Absorption :

Voie orale : Administrée par voie orale, la perméthrine radiomarquée est rapidement et presque totalement absorbée. Elle est fortement métabolisée et éliminée relativement rapidement (> 95 % en 12 jours). La principale voie de métabolisation, pour les isomères cis et trans, est la coupure de la fonction ester suivie d'une oxydation en position 4' du noyau aromatique terminal.

Voie cutanée : Chez l'homme, 2 % environ de la perméthrine radiomarquée sont absorbés.

Inhalation : Il n'y a aucune donnée sur l'absorption par inhalation de la perméthrine. Par défaut, elle est considérée de 100%.

Distribution

Les résidus tissulaires (essentiellement tissus adipeux) sont plus importants avec la cis-perméthrine qu'avec la trans-perméthrine.

Excrétion

L'élimination de la trans-perméthrine est essentiellement urinaire, celle de la cis-perméthrine est de manière quasi identique répartie entre les urines et les fèces.

7.1.1.2. Toxicologie

Toxicité aiguë

De nombreuses données sont disponibles et sont assez variables.

DL_{50} voie orale rat de la perméthrine administrée par dans une huile de maïs : de 480 à 1623 mg/kg.

La DL_{50} cutanée est > 2 000 mg/kg chez le lapin.

La perméthrine est peu irritante pour l'oeil et pour la peau et non sensibilisante (M & K).

Toxicité court terme :

Organes cible : surrénales et réduction du poids corporel. Le chien est l'espèce la plus sensible.

NOAEL voie orale : 5 mg/kg/j, déterminé à partir d'une étude 1 an chien.

NOAEL voie cutanée : pas de donnée.

NOAEL inhalation : pas de donnée.

Génotoxicité :

Non génotoxique, in vitro et in vivo.

Cancérogenèse :

Cible : foie (hypertrophie), système nerveux (tremblements, hypersensibilité aux bruits)

NOAEL : mélange 25-75% : 10 mg/kg/j – Mélange 40-60% : 50 mg/kg/j – études rats 2 ans.

Non cancérogène (classification IARC : groupe 3)

Fonctions de la reproduction :

Pas d'effet sur les fonctions de la reproduction (rat), ni effets tératogène ou foetotoxique (rat et lapin).

NOAEL reproduction (2-génération) : ≥ 180 mg/kg/j

NOAEL développement : tératogenèse rat ≥ 200 mg/kg/j – Tératogenèse lapin ≥ 400 mg/kg/j.

Neurotoxicité retardée :

NOEL 25 mg/m^3 – étude par inhalation conduite chez le rat, à raison de 6.3 heures d'exposition par jour pendant 7 jours consécutifs.

La perméthrine ne présente pas de neurotoxicité retardée comme certains organophosporés par exemple. Cependant, elle est neurotoxique ainsi que cela est montré chez le chien, à hautes doses. Cette neurotoxicité est bien connue (IPCS Inchem, 1989): "Synthetic pyrethroids are neuropoisons acting on the axons in the peripheral and central nervous systems by interacting with sodium channels in mammals and/or insects. Permethrin and cismethrin, like allethrin, primarily affect the sodium channels in the nerve membrane and cause a prolongation of the transient increase in sodium permeability of the membrane during excitation.

A single dose produces toxic signs in mammals, such as tremors, hyperexcitability, salivation, choreoathetosis, and paralysis. The signs disappear fairly rapidly, and the animals recover, generally within a week.

At near-lethal dose levels, synthetic pyrethroids cause transient changes in the nervous system, such as axonal swelling and/or breaks and myelin degeneration in sciatic nerves. They are not considered to cause delayed neurotoxicity of the kind induced by some organophosphorus compounds."

Ces effets des pyréthrinoïdes sont aussi connus chez l'homme (T-syndrome) où des irritations cutanées et respiratoires et une paresthésie sont souvent observées.

7.1.1.3. Conclusion

DJA : 0,05 mg/kg/j ; facteur de sécurité 100 (étude chien 1an)

ARfD : pas de donnée, par défaut 0,05 mg/kg/j

7.3.2 Caractérisation de l'exposition d'une personne placée sous une moustiquaire imprégnée de permethrine

Les voies potentielles d'exposition sont l'inhalation, la transmission de résidus d'insecticide à la peau, par contact direct, et la voie orale (mains contaminées mises à la bouche, et pour les enfants et les bébés le masticage de la moustiquaire). Le scénario proposé par l'organisation mondiale de la santé prend en compte, en plus de l'adulte, un nouveau-né de 3 kg et un enfant d'un an de 10 kg.

La quantité de perméthrine imprégnant les moustiquaires du marché est de l'ordre de 200 à 1000 mg/m² [3]. Cette dernière valeur sera retenue pour déterminer l'exposition des personnes dormant sous ces moustiquaires.

7.3.2.1 Exposition par inhalation

L'évaluation de l'exposition par inhalation quotidienne (I en µg/jour) potentielle est réalisée en utilisant la relation suivante [3]

$$I = C \times RV \times H$$

Où I = quantité d'insecticide inhalée (µg/j)

C = concentration en insecticide dans la zone où la personne respire (µg/m^3)

RV = volume d'air respiré (m^3/h)

H = temps moyen passé sous la moustiquaire chaque jour (h/j)

Valeur de RV Adulte : 0,4 m^3/h

Enfant de moins de 10 kg (référence :moins de 18 ans) : 0,3 m^3/h

moins de 3 ans : 0,2 m^3/h

Temps passé sous la moustiquaire (= temps de sommeil)

Adulte : 8 heures

Enfant de moins de 10 kg (référence :moins de 18 ans) : 10 heures

moins de 3 ans : 12 heures

La perméthrine est peu volatile : 2.5 10^{-6} Pa (25 °C) (WHO, 2003). Des données expérimentales montrent que l'exposition par inhalation est négligeable, sans plus de renseignement sur cette étude. Une autre étude a été réalisée avec un autre pyréthrinoïde, la cyfluthrine (Barlow *et al.*, 2001). Des

teneurs comprises entre 0,02 et 0,055 µg/m^3 ont été mesurées. La dose de cyfluthrine dans la moustiquaire était 50 mg/m² et la pression de vapeur de l'isomère le plus volatil est 2 x 10^{-6} Pa. Sachant que la perméthrine a la même volatilité que la cyfluthrine, mais que sa dose d'emploi est 20 fois plus forte, il est possible, en absence de donnée, d'utiliser une valeur 10 fois supérieure à la plus forte valeur, soit 1,1 µg/m^3, pour calculer l'exposition par inhalation.

A partir de l'équation précédente, les valeurs d'exposition par inhalation suivantes sont calculées :

Adulte (60 kg) : **0,00352 mg/j**

Enfant de 10 kg : **0,00330 mg/j**

Nouveau-né de 3 kg **0,00264 mg/j**

7.3.2.2 Exposition par contact cutané

On considère que le tronc, les bras, les mains, les jambes et les pieds ne sont pas couverts par un vêtement et 30% de leur surface peuvent être au contact avec la moustiquaire, les surfaces sont celles renseignées dans le tableau VII (page 42).

L'évaluation de l'exposition cutanée quotidienne (D en mg/jour) potentielle est réalisée en utilisant la relation suivante [3] :

$$\mathbf{D = T \times \tau \times A \ (2)}$$

Où T : dose utilisée pour traitée la moustiquaire (mg/m²) = 1000 mg/m²

τ : coefficient de transfert caractérisant la libération de l'insecticide de la moustiquaire

A : surface cutanée exposée (m²)

Nous ne disposons pas de donnée de transfert pour la perméthrine, aussi nous utiliserons par défaut celui établi pour la deltaméthrine à partir de tapis traités, soit 2,5%. A défaut de données provenant d'études réalisées avec des moustiquaires, ce coefficient peut être utilisé.

A partir de l'équation précédente, les valeurs d'exposition par voie cutanée suivantes sont calculées :

Adulte : **9,45 mg/j**

Enfant 10 kg : **3,33 mg/j**

Nouveau-né 3 kg : **1,24 mg/j**

7.3.2.3. Exposition par voie orale

Cette voie concerne essentiellement les enfants et correspond à un transfert main souillée/bouche et également à la possibilité de mâcher et sucer la moustiquaire.

Exposition orale indirecte : passage main/ bouche :

La surface de la main se trouve dans le tableau précédent, et la contamination de la main est calculée avec l'équation précédente. A défaut de mesure, on considère que 10% de l'insecticide se trouvant sur la main passe dans la bouche.

Résultats : à partir de l'équation précédente, les valeurs d'exposition suivantes sont calculées :

Enfant 10 kg : 0,023 mg/j

Nouveau-né 3 kg : 0,009 mg/j

Exposition orale directe : liée à la possibilité de mâcher et sucer la moustiquaire

Dans le scénario proposé par l'organisation mondiale de la santé, l'enfant prend un carré de 50 cm² (soit un carré d'un peu plus 7 cm de côté) dans la bouche pendant toute la nuit. Ce scénario peut être retenu pour un enfant de 1- 2 ans (10 kg) mais n'est pas du tout réaliste pour un nouveau-né de 3 kg. On peut retenir un morceau de 10 cm² (soit un carré d'environ 3,2 cm de côté) comme étant plus réaliste et malgré tout compatible avec un scénario «pire cas».

L'évaluation de l'exposition orale directe (B) potentielle est réalisée en utilisant la relation suivante [3] :

$$\mathbf{B = T \times S \times \tau'}$$

Où :

T = dose d'insecticide dans la moustiquaire (mg/m²)

S = surface (m²) au contact avec la bouche (S = 0,005 pour enfant de 10 kg, S = 0,001 pour les nouveau-nés de 3 kg)

τ' = taux de transfert moustiquaire – bouche

Le guide publié par l'OMS [3] préconise de prendre comme transfert moustiquaire/bouche un taux de 30 %, taux provenant d'une étude «lavage». Mais les conditions expérimentales d'un lavage (volume d'eau important, utilisation de tensio-actifs, …) ne peuvent pas s'appliquer à un mâchonnement (volume d'eau bien plus faible et absence de tensio-actif). De plus, la perméthrine est pratiquement insoluble dans l'eau, le transfert «fibres de la moustiquaire – bouche» ne sera pas favorisé. 3% est un coefficient plus réaliste.

Résultats : à partir de l'équation précédente, les valeurs d'exposition suivantes sont calculées :

Enfant de 10 kg : 0,15 mg/j

Nouveau-né 3 kg : 0,03 mg/j

7.3.2.4. Bilan : exposition globale

Tableau X. Bilan des expositions à la perméthrine lors de l'utilisation d'une moustiquaire imprégnée.

Catégorie	Inhalation mg/jour	Cutanée mg/jour	Orale mg/jour	
			Main / bouche	Mâchonnement etc...
Adulte (60kg)	0,00352	9,45	/	/
Enfant (10 kg)	0,00330	3,33	0,023	0,15
Nouveau-né (3 kg)	0,00264	1,24	0,009	0,030

7.3.3. Evaluation du risque lié à l'utilisation de moustiquaires imprégnées de perméthrine

Le calcul des doses absorbées (systémiques) est effectué en prenant en compte les paramètres d'absorption suivants : voies orale et inhalation 100% ; voie cutanée 2% (données humaines).

L'évaluation du risque est faite par comparaison des données d'exposition systémique et de la DJA de la permethrine (0,05 mg/kg/j).

Tableau XI. Evaluation des risques liés à l'utilisation d'une moustiquaire imprégnée de perméthrine.

Catégorie	Dose totale (mg/j)	Dose systémique (mg/kg/j)	MOS	% DJA
Adulte (60kg)	0,193	0,0032	15,6	6,4%
Enfant (10 kg)	0,243	0,0243	2,1	48,6%
Nouveau-né (3 kg)	0,066	0,022	2,3	44,0%

Compte tenu de l'absence d'étude réalisée chez l'animal jeune, il est difficile d'extrapoler une DJA chez l'enfant ou le nouveau-né. Et la discussion faite pour la deltaméthrine est à ce propos fort intéressante et pourrait être reprise pour la perméthrine, en presque totalité.

Le Conseil Supérieur d'Hygiène de France proposait, il y a déjà très longtemps, en particulier pour les évaluations des risques liés aux résidus dans l'alimentation (pesticides…), qu'en l'absence de donnée chez le jeune animal ou chez l'enfant, une « DJAenfant », égale à 75 % de la DJA calculée

selon les méthodes classiques, soit utilisée pour tenir compte des différences métaboliques et de sensibilité entre le jeune enfant et l'adulte.

7.3.4. Conclusion

Actuellement, l'OMS classe la bifenthrine, la deltaméthrine, la cyfluthrine, l'alpha-cyperméthrine, la lambda-cyhalothrine et la perméthrine comme substances modérément dangereuses (classe II) [4].

Dans les conditions de réalisation de cette évaluation, qui reste cependant approchée compte tenu de l'absence d'un certain nombre de données ou de paramètres, il semble que l'utilisation de perméthrine en imprégnation des moustiquaires ne présente pas de risque inacceptable pour l'homme adulte, l'enfant ou le nouveau-né, les niveaux d'exposition restant inférieurs à la DJA de cet insecticide : 6, et moins de 50% de la DJA respectivement pour l'homme adulte, et l'enfant et le nouveau-né.

8. Evaluation des risques liés aux produits insecticides d'imprégnation des vêtements

En raison de son efficacité et de sa faible toxicité, la perméthrine est la molécule insecticide de la famille des pyréthrinoides recommandée pour l'imprégnation des vêtements. L'évaluation sera donc conduite pour des vêtements pré-imprégnés industriellement de perméthrine à la dose de 1250 mg/m².

L'évaluation des risques pour les nouveaux-nés ne sera pas prise en compte dans la mesure où l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticides apparait comme un moyen de protection plus efficace et permettant de limiter l'exposition de cette population aux insecticides.

8.1. Evaluation des risques liés au port de vêtements imprégnés

8.1.1. Evaluation des expositions liées au port de vêtements imprégnés

8.1.1.1. Evaluation de l'exposition cutanée

Les surfaces du corps potentiellement en contact avec les vêtements imprégnés de perméthrine sont égales à 100% de la surface du corps protégés par le vêtement (cf tableau ci-dessous, en m²). Cela correspond au port d'un T-shirt à manches longues, un pantalon et des chaussettes.

Tableau XII. Surfaces du coprs en contact avec les vétements.

	Adulte	Enfant
Tronc	0,5567	0,230
Bras	0,2533	0,073
Jambes	0,2333	0,0667
Pieds	0,127	0,043
total	1,170	0,413

(La durée d'exposition est fixée à 12 h/jour.)

En absence de données sur la perméthrine, le taux de transfert de la perméthrine du vêtement vers la peau est fixé à 2,5% sur la base d'une étude réalisée sur le transfert de deltamethrine à partir d'un tapis pré-imprégné.

L'évaluation de l'exposition cutanée quotidienne (D en mg/jour) potentielle est réalisée en utilisant la relation suivante :

$$\mathbf{D = T \times \tau \times A \ (2)}$$

Où T : dose utilisée pour traiter le vêtement (mg/m²) = 1250 mg/m²

τ : coefficient de transfert caractérisant la libération de l'insecticide depuis le vêtement

A : surface cutanée exposée (m²)

Adulte (60 kg) : 36,57 mg/jour

Enfant (10 kg) : 12,91 mg/jour

8.1.1.2. Evaluation de l'exposition par inhalation

La perméthrine est très peu volatile et les personnes qui portent les vêtements pré-imprégnés ne seront pas immobiles dans un espace clos comme c'est le cas pour les personnes qui dorment sous une moustiquaire imprégnée. L'eposition par inhalation est par conséquent négligeable.

8.1.1.3. Evaluation de l'exposition orale

Cette voie concerne essentiellement les enfants et correspond à un transfert main souillée/bouche et également à la possibilité de mâcher et sucer le vêtement imprégné.

Exposition orale indirecte : passage main/ bouche :

La surface de la main en contact avec la bouche est évaluée à 0,009 (en m²) (cela représente 30% de la surface totale de la main), et la contamination de la main est calculée avec l'équation précédente. A défaut de mesure, on considère que 10% de l'insecticide se trouvant sur la main passe dans la bouche.

Résultats : à partir de l'équation précédente, les valeurs d'exposition suivantes sont calculées :

Enfant 10 kg : 0,028 mg/j

Exposition orale directe : liée à la possibilité de mâcher et sucer une partie du vêtement imprégné.

Dans le scénario proposé par l'organisation mondiale de la santé, l'enfant prend un carré de 50 cm² (soit un carré d'un peu plus 7 cm de côté) dans la bouche pendant toute la nuit. Ce scénario peut être retenu pour un enfant de 1- 2 ans (10 kg).

L'évaluation de l'exposition orale directe (B) potentielle est réalisée en utilisant la relation suivante :

$$B = T \times S \times \tau'$$

Où :

T = dose d'insecticide sur le vêtement (mg/m²)

S = surface (m²) au contact avec la bouche (S = 0,005 pour enfant de 10 kg)

τ' = taux de transfert vêtement – bouche

Le guide publié par l'OMS (WHO, 2004) préconise de prendre comme transfert moustiquaire/bouche un taux de 30 %, taux provenant d'une étude «lavage». Mais les conditions

expérimentales d'un lavage (volume d'eau important, utilisation de tensio-actifs, …) ne peuvent pas s'appliquer à un mâchonnement (volume d'eau bien plus faible et absence de tensio-actif). De plus, la perméthrine est pratiquement insoluble dans l'eau, le transfert «fibres de la moustiquaire – bouche» ne sera pas favorisé. 3% est un coefficient plus réaliste.

Résultats : à partir de l'équation précédente, les valeurs d'exposition suivantes sont calculées :

Enfant de 10 kg : 0,1875 mg/j

8.1.1.4. Bilan de l'exposition globale

Tableau XIII. Bilan des expositions à la perméthrine lors du port de vêtements imprégnés.

Catégorie	Inhalation mg/jour	Cutanée mg/jour	Orale mg/jour	
			Main / bouche	Mâchonnement etc...
Adulte (60kg)	négligeable	36,57	/	/
Enfant (10 kg)	négligeable	12,91	0,028	0,1875

8.1.2. Evaluation des risques liés au port de vêtements imprégnés

Le calcul des doses absorbées (systémiques) est effectué en prenant en compte les paramètres d'absorption suivants : voies orale et inhalation 100% ; voie cutanée 2% (données humaines).

L'évaluation du risque est faite par comparaison des données d'exposition systémique et de la DJA de la permethrine (0,05 mg/kg/j).

Tableau XIV. Evaluation des risques liés au port de vêtements imprégnés de perméthrine.

Catégorie	Dose total (mg/j)	Dose systémique (mg/kg/j)	MOS	% DJA
Adulte (60 kg)	0,73	0,012	4,2	24%
Enfant (10 kg)	0,47	0,047	1,1	94%

Compte tenu de l'absence d'étude réalisée chez l'animal jeune, il est difficile d'extrapoler une DJA chez l'enfant ou le nouveau-né. Et la discussion faite pour la deltaméthrine est à ce propos fort intéressante et pourrait être reprise pour la perméthrine, en presque totalité.

8.1.3. Conclusion

Actuellement, l'OMS classe la bifenthrine, la deltaméthrine, la cyfluthrine, l'alpha-cyperméthrine, la lambda-cyhalothrine et la perméthrine comme substances modérément dangereuses (classe II) (WHO, 2005).

Dans les conditions de réalisation de cette évaluation, qui reste cependant approchée compte tenu de l'absence d'un certain nombre de données ou de paramètres, il semble que l'utilisation de perméthrine en imprégnation des vêtements ne présente pas de risque inacceptable pour l'homme adulte.

Dans le cas de l'enfant, l'évaluation du risque n'est pas très favorable. Il faut toutefois relativiser le résultat en rappelant que l'hypothèse que la quantité de perméthrine dans le vétement est constante et égale à la quantité déposée si le traitement est parfait, est fausse et surestimée. L'évaluation de l'exposition cutanée (voie prépondérante d'exposition) est directement concernée par cette hypothèse et influence donc fortement le résultat. Il est donc raisonnablement possible de considérer que dans les conditions réelles, le risque est acceptable pour l'enfant de moins de 10 ans. En effet, il est peu réaliste de considérer que les enfants garderont toute la journée le tissu dans la bouche. Par contre, on peut envisager que le tissu pourrait être machonné pendant une heure (soit 1/12 de la durée de la journée pour un enfant de 10 kg), ce qui correspond à un pire cas plus réaliste. Dans ces conditions, les expositions sont fortement réduites et l'évaluation de risques est acceptable même pour les enfants de moins de 3 ans.

8.2. Evaluation des risques liés aux opérations de ré-imprégnation des vêtements ou des moustiquaires

Deux techniques peuvent être mises en œuvre, une technique de « trempage » consistant à tremper le tissu à imprégner dans une solution insecticide à base de perméthrine et dont la concentration doit permettre de distribuer une dose maximum de 1250 mg/m² (cas des vêtements imprégnés) soit par utilisation d'un spray. Cette dernière technique ne permet toutefois pas de garantir une répartition homogène du produit sur le vêtement à la dose préconisée ; la quantité de substance active serait, si on considère un traitement parfaitement homogène, alors plus faible soit 780 mg/m².

8.2.1. Evaluation des risques liés aux opérations de réimprégnation par trempage

Deux scénarii sont utilisés par l'OMS (WHO, 2004) pour évaluer les expositions des opérateurs :

Scénario A : l'opérateur, quelque soit le volume de la solution préparée, est exposé par contact cutané à l'équivalent de 4 mL de la solution d'imprégnation (la valeur est donnée pour l'imprégnation d'une moustiquaire).

Scénario B : l'opérateur quelque soit le volume de la solution préparée, est exposé par contact cutané à l'équivalent de 7,2%/min de la concentration de la solution d'imprégnation exprimée en

mg/ml ; la durée d'exposition est estimée à 10 min (la valeur est donnée pour l'imprégnation d'une moustiquaire).

8.2.1.1. Evaluation des expositions

L'évaluation est réalisée dans le cas de l'utilisation du produit Insect Ecran® (solution de perméthrine à 8%) selon les recommandations du fabricant, données jointes dans le tableau ci-dessous.

Tableau XV. Scénarios d'expositions de l'opérateur lors de l'imprégnation des vêtements ou des moustiquaires par trempage.

	Volume de produit Insect Ecran® (L)	Volume d'eau à utiliser (L)	Concentration en perméthrine dans la solution de trempage (mg/mL)
Pour 2 kg de vêtements	0,1	1,3	5,7
Pour une moustiquaire de 12 m²	0,1	0,5	13,3

Les expositions d'un manipulateur sont calculées pour chacun des scenarii A et B, les quantités déposées sur la peau du manipulateur sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau XVI. Bilan des expositions de l'opérateur lors de l'imprégnation des vêtements ou des moustiquaires par trempage.

	Scenario A	Scenario B
Pour 2 kg de vêtements	22, 8 mg	4,1 mg
Pour une moustiquaire de 12 m²	53,2 mg	9,6 mg

8.2.1.2. Evaluation des risques

Le calcul des doses absorbées (systémiques) est alors effectué en prenant en compte les paramètres d'absorption suivants : voie cutanée 2% (données humaines).

L'évaluation du risque est faite par comparaison des données d'exposition systémique et de la DJA de la permethrine (0,05 mg/kg/j).

Tableau XVII. Evaluation des risques pour l'opérateur lors de l'imprégnation des vêtements ou des moustiquaires par trempage.

Catégorie	Dose totale (mg/j)	Dose systémique (mg/kg/j)	MOS	% DJA
Scénario A- Adulte (60 kg)				
- Vêtements (2 kg) - Moustiquaire (1 unité)	0,456 1,062	0,0076 0,0177	6,6 2,8	15,2% 35,6%
Scénario B- Adulte (60 kg)				
- Vêtements (2 kg) - Moustiquaire (1 unité)	0,84 0,192	0,014 0,0032	35,7 15,6	2,8% 6,4%

8.2.1.3. Conclusion

Bien que les résultats de l'évaluation des risques liés aux opérations de ré-imprégnation par trempage soient favorables d'un point de vue protection du manipulateur, les experts préconisent que les opérations d'imprégnation et/ou de ré-imprégnation des vétements et des moustiquaires ne soient pas recommandées aux particuliers. En effet, ces opérations conduisent à des expositions à des émulsions concentrées d'insecticides des manipulateurs, et l'utilisation de récipients alimentaires ayant été utilisés pour réaliser l'imprégnation, et qui ont pu être ensuite mal rincés, risquent de conduire les populations à des expositions supplémentaires. Enfin l'élimination des résidus de la bouillie d'imprégnation des tissus et des emballages plus ou moins vides entrainerait un risque pour l'environnement dans la mesure où en période épidémique le nombre de ce type de traitement pourrait être très important.

Dans ces conditions, les experts recommandent que les opérations d'imprégnation et/ou de réimprégnation soient conduites par des opérateurs formés et utilisant les moyens de protections individuels efficaces (port de gants au moins).

8.2.2. Evaluation des risques liés aux opérations de réimprégnation par spray prêt à l'emploi

La matière active est la perméthrine mais la concentration est plus faible (4%) que dans le cas des produits commerciaux pour imprégnation par trempage. Le produit est prêt à l'emploi, il n'y a donc ni dilution de l'émulsion mère, ni malaxage des tissus.

Les experts recommandent de réserver son utilisation à l'imprégnation des vêtements.

Les produits disponibles sont assez similaires, par exemple Insect Ecran vêtement® ou Repel Insect® Spray vêtements (composition : Aqua, Permethrine (4%), PPG-26, Buteth-26, PEG-40 Hydrageneted castor oil, quaternium-15). Les sprays sont sans gaz propulseur. Généralement, ces systèmes libèrent des gouttelettes dont le diamètre est assez important (environ 50 µm).

Le mode d'emploi d'Insect Ecran vêtement® est le suivant :

- mettre les vêtements sur un cintre et se placer à 20 cm

sur le devant des vêtements :

- 5 pulvérisations / jambe en remontant jusqu'à la ceinture
- 8 pulvérisations par corps de chemise
- 3 pulvérisations par manche tendue à l'horizontale (sans explication plus précise, on peut considérer que la personne qui traite tient d'une main la manche)
- répéter le traitement sur le dos
- le reste de solution est utilisé pour traiter les chaussettes

Un spray de 100 mL permet de traiter 3 chemises (28 pulvérisations/chemise), 1 pantalon (20 pulvérisations/pantalon), 3 paires de chaussette.

La surface estimée des différents vêtements est :

- chemise manches longues : 1,2 m²
- pantalon long : 1,26 m²
- chaussette : 0,04 m²

Un spray de 100 mL contenant 4 g de perméthrine permet de traiter 5,1 m² de vêtement. Si le traitement est homogène et parfait (c'est à dire sans perte), il y a **0, 78 g de permethrine/m² de vêtement**.

Le traitement est réalisé par un adulte. Les adultes sont donc exposés pendant la phase de traitement.

Pour chaque opérateur, l'exposition potentielle est respiratoire, cutanée et orale.

8.2.2.1. Evaluation des expositions pendant le traitement des vêtements

Les vêtements subissent un seul traitement, mais plusieurs vêtements doivent être traités. Si la même personne traite les vêtements du foyer, on peut envisager qu'elle utilise un spray de 100 mL par jour (pire cas).

Les gouttelettes libérées par le spray sont trop grosses pour être inhalées. La perméthrine est peu volatil, elle se trouve dans un solvant et la durée du traitement est faible. On peut négliger l'exposition respiratoire.

Par contre, il peut y avoir une contamination cutanée (par exemple quand on traite les manches qui doivent être horizontales, donc tenues par une main non protégée). Il n'y a pas de données sur la contamination cutanée de l'individu pendant le traitement, on la considère par défaut à 1 %. La pénétration cutanée est de 2%.
On peut considérer que l'utilisateur ne met pas ses mains dans la bouche pendant le traitement et qu'il se lavera les mains après le traitement. L'exposition orale est nulle.

Bilan de l'exposition pendant le traitement :

Quantité de matière active dans le spray 100 mL : 4 g
Contamination peau (1%) : 40 mg
Absorption cutanée (2%) : 0,8 mg
Dose exposition systémique/j (pour un adulte de 60 kg) 0,013 mg/kg/j

8.2.2.2. Evaluation des risques

Tableau XVIII. Evaluation des risques pour l'opérateur lors de l'imprégnation des vêtements par spray prêt à l'emploi.

Catégorie	Exposition totale mg/kg/j	MOS	% DJA
Adulte (60 kg)	0,013	3,85	26%

8.2.2.3. Conclusion

L'évaluation du risque montre que celle-ci est favorable. Mais, en cas de traitement important des vêtements, par exemple en début d'épidémie, il faudra traiter tous les vêtements du foyer, l'exposition du manipulateur pourrait être importante et dépasser l'ARfD. De plus, cette technique de traitement ne permet pas de garantir une répartition homogène du produit sur le vêtement. Malgrè ces réserves, cette procédure peut être envisager si des tissus ou vêtements pré-imprégnés ne sont pas disponibles sur le marché. Des précautions d'utilisation et de fréquence de traitement devront être données comme par exemple limiter les traitements des vêtements à 1 spray par jour et par manipulateur.

9. Evaluation des risques liés aux expositions à la perméthrine

Il est nécessaire également de vérifier que l'utulisation simultanée d'une moustiquaire et le port de vétement imprégnés de perméthrine par l'adulte et l'enfant de moins de 3 ans ne constitue pas un risque. Ainsi, à partir des éléments décrits ci-dessus il est possible de dresser le bilan suivant :

Tableau XIX. Evaluation des risques liés à l'utilisation de plusieurs dispositifs de protection à base de perméthrine.

	Nouveau-né (3 kg)	Enfant (10 kg)	Adulte (60 kg)
Imprégnation d'une moustiquaire par trempage (pire-cas)	/	/	1,06 mg/j
Contamination par les vêtements imprégnés	/	0,243 mg/j	0,73 mg/j
Moustiquaire pré-imprégnée	0,066 mg/j	0,47 mg/j	0,193 mg/j
total	0,066 mg/j	0,713 mg/j	1,983 mg/j
Expostion par kg de poids vif	0,022 mg/kg/j	0,0713 mg/kg/j	0,0331 mg/kg/j
MOS	2,3	< 1	1,5
% DJA	44 %	142,6 %	66,2 %

Au bilan, l'évaluation du risque est favorable pour les nouveau-nés et les adultes. Dans le cas de l'enfant, l'évaluation du risque n'est pas favorable. L'exposition cutanée est la principale exposition de l'enfant de 10 kg. Or il faut rappeler que les hypothèses concernant l'exposition cutanée surestiment la part de cette exposition et donc influencent fortement le résultat. Etant donné les valeurs obtenues et l'utilisation d'hypothèses d'expositions maximalisantes, on peut raisonnablement considérer que le risque est acceptable pour l'enfant de 10 kg.

10. Recommandations du groupe de travail

Considérant :

- la saisine en date du 22 aout 2006 adressée à l'AFSSET par les Directeurs de la DGS et de la DPPR pour l'évaluation des risques liés à l'utilisation des produits d'imprégnation des moustiquaires et des vêtements, dans le contexte épidémique de l'Ile de La Réunion ;
- les recommandations actuelles de l'OMS concernant :
  - l'utilisation des moustiquaires pré-imprégnées à longue durée d'efficacité : Olyset® imprégnée de perméthrine à la dose de 1000 mg/m² et Permanet® imprégnée de deltaméthrine à la dose de 55 mg/m², pour la lutte contre les vecteurs du paludisme ;
  - l'utilisation de la perméthrine pour l'imprégnation des vêtements et autres tissus ;
- l'avis du CHSPF du 22 septembre 2006 relatif à l'isolement des enfants scolarisés ou des personnes ayant contracté le Chikungunya ;
- les données de la bibliographie sur les propriétés des pyréthrinoïdes, seules substances insecticides actuellement recommandées par l'OMS pour l'imprégnation des moustiquaires et des tissus pour la lutte contre les vecteurs du paludisme ;
- la mise en place par l'Agence en octobre 2006 du groupe de travail « Produits d'imprégnation des moustiquaires et des tissus » rattaché au CES « Biocides » ;
- la version finale du rapport de ce GT intitulé « Evaluation des risques liés à l'utilisation des produits insecticides d'imprégnation des moustiquaires et des vêtements » daté de mars 2007 et présenté au CES « Biocides » le 03 mai 2007 ;
- les discussions ayant eu lieu sur la base de ce rapport lors de la séance du CES « Biocides » du 03 mai 2007 ;
- sans préjuger des évaluations des substances actives de la famille des pyréthrinoïdes en cours au titre de la directive 98/8/CE ;

et sur le fond, considérant :

- les données relatives à la la bio-écologie du moustique Aedes Albopictus vecteur du Chikungunya
- les incertitudes liées à la description et à la modélisation du risque d'infection virale pendant l'épidémie ;
- les données partielles relatives aux moustiquaires distribuées sur l'Île de La Réunion (produits, populations cibles, et usages réels) ;

- l'efficacité des molécules considérées :
  - les produits insecticides à base de pyréthrinoïdes sont efficaces vis-à-vis des moustiques du genre *Aedes* ;
  - le peu de données disponibles sur l'efficacité des moustiquaires et des moustiquaires imprégnées vis-à-vis des moustiques du genre *Aedes*, dont le comportement diurne (contrairement à celui des anophèles) peut rendre toute relative l'efficacité des moustiquaires ;
  - les données disponibles sur l'efficacité des vêtements imprégnés de perméthrine, notamment sur la base du retour d'expérience de l'armée française ;
- les propriétés physico-chimiques des molécules considérées :
  - la faible volatilité de la perméthrine et de la deltaméthrine;
  - un coefficient de transfert de la perméthrine et de la deltaméthrine du tissu (moustiquaire ou vêtement) vers la peau de 2,5 % ;
  - la résistance au lavage des tissus et des moustiquaires imprégnées de perméthrine et de deltaméthrine;
- la toxicité des molécules considérées :
  - les données de toxicité de la deltaméthrine prises en compte par les experts et notamment : pour la toxicité aigue une dose de référence ou ARfD par défaut de 0,01 mg/kg/j et pour la toxicité chronique une Dose Journalière Admissible ou DJA de 0,01 mg/kg/j ;
  - les données de toxicité de la perméthrine prises en compte par les experts et notamment pour la toxicité aigue une dose de référence ou ARfD par défaut de 0,05 mg/kg/j et pour la toxicité chronique une Dose Journalière Admissible ou DJA de 0,05 mg/kg/j ;
- l'exposition et notamment les incertitudes liées à la description et à la modélisation des expositions des individus aux insecticides :
  - la prise en compte des scénarios d'exposition suivants :
    - pour les adultes : résidence sous une moustiquaire imprégnée de deltaméthrine ou de perméthrine, port de vêtements imprégnés de perméthrine, imprégnation à domicile de textiles par trempage ou par utilisation d'une formulation en spray prêt à l'emploi de perméthrine ;
    - pour les enfants de plus de 3 ans : résidence sous une moustiquaire imprégnée de deltaméthrine ou de perméthrine, port de vêtements imprégnés de perméthrine ;
    - pour les nouveaux nés : résidence sous une moustiquaire imprégnée de deltaméthrine ou de perméthrine ;
  - la prise en compte des voies d'exposition cumulées suivante :

    - pour les adultes : l'inhalation (100 % d'absorption), le contact cutané (10 % d'absorption pour la deltaméthrine et 2 % pour la perméthrine) ;
    - pour les enfants de plus de 3 ans et nouveau nés: l'inhalation (100 % d'absorption), le contact cutané (10 % d'absorption pour la deltaméthrine et 2 % pour la perméthrine), la voie orale lors d'un contact main souillée-bouche (10 % de la surface de la main est considérée contaminée et absorption orale de 100 %) et de la mise en bouche de la moustiquaire imprégnée (un taux de transfert tissu- bouche de 3 % est retenu) ;

- les marges de sécurité calculées pour les expositions aux pyréthrinoïdes décrites ;
- la difficulté d'établir une évaluation bénéfice-risque de l'utilisation de ces dispositifs de protection en termes de santé publique ;

Le GT souhaite dans un premier rappeler que :

- le principal moyen de protection ayant un impact avéré en termes de santé publique est la destruction des moustiques, adultes ou larves avec des produits insecticides, et des gites larvaires par des aménagements de l'environnement, et ce, dans le cadre des opérations de démoustication ;
- la protection individuelle n'intervient qu'en seconde approche pour protéger les populations, notamment les plus sensibles ;

Le GT recommande :

- l'utilisation des moustiquaires imprégnées de perméthrine ou de deltaméthrine, à l'intention :
    - des malades, suspects ou atteints du CHIK, dès les tous premiers signes cliniques, de manière à éviter que les moustiques venant se nourrir de leur sang se contaminent et aillent infester d'autres personnes ;
    - des populations vulnérables :
        - les très jeunes enfants qui ne marchent pas encore ;
        - les malades hospitalisés ;
        - les personnes alitées ;
        - les femmes enceintes, en particulier lors du dernier mois de grossesse, en raison du risque de contamination du fœtus lors de l'accouchement ;
- de préférer les moustiquaires pré-imprégnées industriellement à longue durée d'action (4 ans et plus) avec de la deltamethrine ou de la perméthrine, type Olyset® ou Permanet®
    - Dose effective maximum en perméthrine : 1000 g de M.A./m²
    - Dose effective maximum en deltaméthrine : 50 g de M.A./m²
- la nécessité d'accompagner la distribution de ces moustiquaires de campagnes d'information visant à faciliter leur acceptation et leur bon usage ;

- la nécessité d'accompagner la distribution de ces moustiquaires de recommandations d'usages visant à :
  - éviter que l'enfant ne puisse entrer en contact direct par la bouche avec la moustiquaire, en la fixant à distance suffisante du nourrisson,
  - éviter les risques de brûlures et d'incendie, en insistant sur la nécessité d'être extrêmement attentif aux sources de combustion à proximité de la moustiquaire (bougie pour l'éclairage par exemple),

En seconde intention, le GT recommande :

- pour la protection de l'adulte et de l'enfant de plus de 3 ans, l'utilisation de vêtements imprégnés de perméthrine, à la dose de 0,125 mg/cm², en complément des autres mesures en matière de protection personnelle, telles que l'application de répulsifs cutanés ;

Le GT préconise par ailleurs préférentiellement l'utilisation de tissus imprégnés industriellement ou, à défaut, que l'imprégnation par trempage ne soit pas réalisée par les particuliers mais par du personnel dédié équipé de moyens de protection adaptés ; le traitement des vêtements par spray peut être envisagé sous certaines conditions.

Au vu de l'ensemble des éléments précédents et sur la base des informations disponibles, le GT « Produits d'imprégnation des moustiquaires et des tissus » considère par ailleurs que :

- Les recommandations qui seront émises par le GT ne devront pas être sorties de leur contexte ni être extrapolées à la protection hors contexte épidémique ; à l'inverse, ces recommandations pourront éventuellement être applicables à d'autres zones épidémiques que l'Île de La Réunion, à condition de s'assurer que le comportement du moustique vecteur soit le même ;

- un stock de moustiquaires pré-imprégnées industriellement à longue durée d'action (4 ans et plus) avec de la deltamethrine ou de la perméthrine doit être constitué et le circuit de distribution doit être revu ;

- un indicateur de suivi doit être mis en place pour évaluer les effets de cette utilisation ;

11. Bibliographie

Adelman Z.N., *et al*. Blair CD, Carlson JO, Beaty BJ, Olson KE. - 2001. Sindbis virus-induced silencing of dengue viruses in mosquitoes. Insect Mol. Biol 10, 265-273.

Ali M., *et al*. - 2003. "Use of a geographic information system for defining spatial risk for dengue transmission in Bangladesh: role for *Aedes albopictus* in an urban outbreak." Am. J. Trop. Med. Hyg. 69(6): 634-40.

Amerasinghe F.P.& Alagoda T.S.B. – 1984. Mosquito oviposition in bamboo traps, with special reference to *Aedes albopictus*, *Aedes novalbopictus* and *Armigeres subalbatus*. Insect Science Application 5: 493-500.

Anadon A., Martinez-Larranaga M. R., Fernandez-Cruz M. L., Diaz M. J., Fernandez M. C., Martinez M. A. – 1996. Toxicokinetics of deltamethrin and its 4'-HO-metabolite in the rat. Toxicol Appl Pharmacol. 141, 8-16.

Anand S. S., Bruckner J. V., Haines W. T., Muralidhara S., Fisher J. W., Padilla S. - 2006. Characterization of deltamethrin metabolism by rat plasma and liver microsomes. Toxicology and Applied Pharmacology. 212, 156-166.

Anand S. S., Kim K. B., Padilla S., Muralidhara S., Kim H. J., Fisher J. W., Bruckner J. V. - 2006. Ontogeny of hepatic and plasma metabolism of deltamethrin in vitro: role in age-dependent acute neurotoxicity. Drug Metab Dispos. 34, 389-97.

Anderson, R., et al. - 1991. Infectious diseases of humans, dynamics and control.

Asilian A, Sadeghinia A, Shariati F, Imam Jome M & Ghodussi A. – 2003. Efficacy of permethrin-impregnated uniforms in the prevention of cutaneous leishmaniasis in Iranian soldiers. J Clin Pharm Ther. 28:175-178.

Banerjee K., *et al*. - 1988. Susecptibility and transmissibility of different geographical strains of *Aedes albopictus* mosquitoes to Chikungunya virus. Indian J. Med. Res. 87 : 134-138.

BARLOW S. M., SULLIVAN F. M., LINES J. – 2001. Risk assessment of the use of deltamethrin on bednets for the prevention of malaria. Food Chem Toxicol. 39, 407-22.

Bartley, L., e*t al*. - 2002. The seasonal pattern of dengue in endemic areas: mathematical models of mechanisms. Trans. R Soc. Trop. Med. Hyg. 96(4): 387-97.

Birungi J. & Munstermann L.E. - 2002. Genetic structure of Aedes albopictus (Diptera:Culicidae) populations based on mitochondrial ND5 sequences : Evidence for an independent invasion into Brazil and United States. Genetics 95 : 125-132.

Boelle P., *et al*. - 2003. Modelling the epidemic of variant Creutzfeldt-Jakob disease in the UK based on age characteristics: updated, detailed analysis. Stat. Methods. Med. Res. 12(3): 221-33.

Boulware DR & Beisang AA. – 2005. Passive prophylaxis with permethrin- treated tents reduces mosquito bites among north American summer campers. Wilderness and environmental research. 16:9-15.

Breeden GC., Schreck CE.& Sorensen AL. -1982. Permethrin as a clothing treatment for personal protection against chigger mites (Acarina: trombiculidae). Am J Trop Med Hyg. 31:589-592.

Cauchemez S., *et al*. - 2004. A Bayesian MCMC approach to study transmission of influenza: application to household longitudinal data. Stat Med. 23(22): 3469-87.

Chan K.L. – 1971. Life table studies of *Aedes albopictus* (Skuse). pp 131-144. *In:* Sterility principles for insect control or eradication. Int Atom. Ener. Agency, Vienna.

Choi Y., *et al*. - 2002. Modelling the transmission dynamics of Ross River virus in Southwestern Australia. IMA J Math Appl. Med. Biol. 19(1): 61-74.

Colton YM, *et al.* - 2003. Natural skip oviposition of the mosquito *Aedes aegypti* indicated by codominant genetic markers. Med. Vet. Entomol.: 17(2):195-204

COMMISSION EUROPEENNE. Deltamethrin. Bruxelles; 2002 18 october 2002.

De Moor P.P. & Steffens F.E. - 1970. A computer-simulated model of an arthropod-borne virus transmission cycle, with special reference to Chikungunya virus. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 64 (6): 927-34.

Deparis X. & Baudon D. - Etude sur l'efficacité des tenues imprégnées de perméthrine associées à l'utilisation de répulsif cutané : rapport final. Doc n°105/IMTSSA/MEDCO/2002.

Deparis X. – 2001. Compte rendu de la réunion du 29/11/01 sur l'avancement du projet d'évaluation de l'efficacité des tenues de combat imprégnées de perméthrine. Lettre n°4598/IHIAL/MEDCO/2001.

Depinay, J., *et al.* - 2004. A simulation model of African *Anopheles* ecology and population dynamics for the analysis of malaria transmission. Malaria Journal 3(29): on line.

Desfontaine M., Soares JL., Souplet P., Taillefer B., Hugon M., Leroux & Baudon D. – 1995. Etude de la tolérance et de l'acceptabilité de tenues de combat outre-mer imprégnées de perméthrine à la dose de 1000 mg/m² : essai de 30 tenues imprégnées en Guyane (février-juin 1995). Doc n° 351/IMTSSA/MEDCO du 3 août 1995.

Derouich, M. & Boutayeb A. (In Press). Dengue fever: Mathematical modelling and computer simulation. Applied Mathematics and Computation.

Diallo M., *et al.* - 1999. Vectors of Chikungunya virus in Senegal: current data and transmission cycles. Am. J. Trop. Med. Hyg. 60: 281-6.

Diekmann O., *et al.* - 1990. On the definition and the computation of the basic reproduction rate R_0 for infectious diseases in heterogeneous populations. J. Math. Biol. 28: 365-382.

Diekmann O. & Heesterbeek J. - 2000. Mathematical epidemiology of infectious diseases: model building, analysis and interpretation. Book

Eamsila C, Frances SP & Strickman D. -1994. Evaluation of permethrin-treated military uniforms for personal protection against malaria in northeastern Thailand. J Am Mosq Control Assoc. 10:515-521.

Edwards F.W. – 1941. Mosquitoes of the Ethiopian Region. III. Cilicinae adults and pupae. British Museum. 353 pp.

Esteva, L. & C. Vargas. - 1999. A model for dengue disease with variable human population. J. Math. Biol. 38(3): 220-40.

Evans SR., Korch GW. & Lawson MA.- 1990. Comparative field evaluation of Permethrin and Deet-treated military uniform for personal protection against ticks (Acari). J Med Entomol. 27:829-834.

Faulde MK, Uedelhoven WM & Robbins RG. – 2003. Contact toxicity and residual activity of different permethrin-based fabric imprgnation methods for Aedes aegypti (Diptera; Culicidae), Ixodes ricinus (Acari: Ixodidae), and Lepisma saccharina (Thysanura: Lepismatidae). J Med Entomol. 40:935-941.

Faulde MK, Uedelhoven WM, Malerius M & Robbins RG. – 2006. Factory-based permethrin impregnation of uniforms: residual activity against Aedes aegypti and ixodes ricinus in Battle dress uniforms worn under field conditions, and cross contamination during the laundering and storage process. Mil Med. 171:472-477.

Favier C., *et al.* - 2005. Influence of spatial heterogeneity on an emerging infectious disease: the case of dengue epidemics. Proc Biol Sci. 272(1568): 1171-1177.

Favier C., *et al.* - 2006. Early determination of the reproductive number for vector-borne diseases: the case of dengue in Brazil. Trop. Med. Int. Health. 11(3): 332-340.

Focks D., *et al.* - 1993. Dynamic life table model for *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae): analysis of the literature and model development. J. Med. Entomol. 30(6): 1003-1017.

Focks D. et al. - 1995. A simulation model of the epidemiology of urban dengue fever: literature analysis, model development, preliminary validation, and samples of simulation results. Am. J. Trop. Med. Hyg. 53(5): 489-506.

Frances SP, Watson K & Constable BG. -2003. Comparative toxicity of permetrhin- and bifenthrin-trated cloth fabric for Anopheles farauti and Aedes aegypti. J Am Mosq Control Assoc. 19:275-278.Gould D.J *et al*. - 1970. Ecology and control of dengue vectors on an island in the gulf of Thailand. J. Med. Entomol. 7: 499-508.

Frost J.M., Southwell G. & Spaans L.B. A field assesment of a permetrhin-based insect repellent for army clothing. Material research laboratory DSTO, pp 6.

Gratz NG - 2004. Critical review of the vector status of *Aedes albopicatus*. Med Vet Entomol, **18** : 215-227.

Gubler D.J. - 1970. Comparison of reproductive potentials of *Aedes (Stegoamyia) albopictus* Skuse and *Aedes (Stegomyia) polynesiensis* Marks. Mosq. News 30: 201-209.

Gupta RK, Sweeney AW, Rutledge LC, Cooper RD, Frances SP & Westrom DR. – 1987. Effectivness of controlled-release personal-use arthropod repellents permetrhin-impregnated clothing in the field. J Am Mosq Control Assoc. 3:556-560.

Gupta RK, Rutledge LC, Reifenrath WG, Gutierrez GA & Korte DW. – 1989. Effects of weathering on fabrics treated with permethrin for protection against mosquitoes. J Am Mosq Control Assoc.5:176-179.

Halcrow J.G. – 1955. Notes on a laboratory colony of *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse) and its distribution in Mauritius. Proc. R. Entomol. Soc. Lond. 30: 40-42.

Harbach RE, Tang DB, Wirtz RA & Gingrich JB.- 1990. Relative reppellency of two formulations of N,N-diethyl-3-methylbenzamide (deet) and permethrin-treated clothing against Culex sitiens and Aedes vigilax in Thailand. J Am Mosq Control Assoc. 6:641-644.

Hawley W.A. - 1988. The Biology of *Aedes albopictus*. J. Mosq. Control Ass. 4 (suppl 1) : 2-39

Hawley W.A., Reiter P., Copeland R.S., Pumpini C.B., Craig Jr. C.B. – 1987. *Aedes albopicatus* in North America: Probable introduction in used tires from Northern Asia. Science 236: 1114-1116.

Heal JD, Surgeoner GA & lindsai LR. – 1995. Permethrin as a tent treatment for protection against field populations of *Aedes* mosquitoes. J Am Mosq Control Assoc. 11:99-102.

Hess A.D., Hayes R.O., Tempelis C.H. – 1968. The use of the forage ratio techniques in mosquito host preference studies. Moq News 28: 386-389.

Ho B.C., Chan K.L. & Chan Y.C. – 1971. *Aedes aegypti* (L.) and *Aedes albopictus* (Skuse) in Singapoure city. 3. Population fluctuations. BULL.W.H.O. 44: 635-641.

Ho B.C., Chan K.L. & Chan Y.C. – 1972. The biology and bionomics of *Aedes albopicatus* (Skuse). pp 125-143. *In:* Chan Y.C., Chan K.L. & Ho B.C. (eds), vector control in southern Asia.

Honorio N.A. *et al*. - 2003. Dispersal of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) in an urban endemic dengue area in the State of Rio de Janeiro, Brazil. Mem. Inst. Oswaldo Cruz : 98(2):191-8

Hopp M. & Foley J.- 2001. Global-scale relationships between climate and the dengue fever vector *Aedes aegypti*. Climatic Change 48: 441-63.

IPCS INCHEM Report – 1989. International Programme On Chemical Safety - Environmental Health Criteria 87 – Allethrins.

Jetten T. & Focks D. - 1997. Potential changes in the distribution of dengue transmission under climate warming. Am. J. Trop. Med. Hyg.. 57(3): 285-97.

Johnston R.E. & Peters C.J. - 1996. Alphaviruses associated primarily with fever and polyarthritis. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, editors. Fields Virology. pp.

Jupp P.G. & McIntosh B.M. - 1988. Chikungunya disease. In: editors MTP, editor. The Arboviruses : epidemiology and ecology. Boca Raton, Florida: CRC Press. pp. 137-157.

Kawada H, Maekawa Y, Takagi M., Field trial on the spatial repellency of metofluthrin-impregnated plastic strips for mosquitoes in shelters without walls (beruga) in Lombok, Indonesia. J. Vector Ecol. 2005;30(2):181-185.

Kawada H, Yen NT, Hoa NT, Sang TM, VAN Dan N, Takagi M., Field evaluation of spatial repellency of metofluthrin impregnated plastic strips against mosquitoes in Hai Phong City, Vietnam. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2005; 73(2):350-353

Kambhampati S. & Rai K.S. - 1991. Mitochondrial DNA variation within and among populations of the mosquito *Aedes albopictus*. Genome 34 : 288-292.

Konishi & Yamanishi. - 1986. Titer distribution analysis of chikungunya virus in *Aedes albopictus* (Diptera : Culicidae). J. Med. Entomol. 23, 92-98.

Lambrecht F.L. – 1971. Notes on the ecology of Seychelles mosquitoes. Bull. Entomol. Res. 60: 513-532.

Laras K. *et al.* - 2005. Tracking the re-emergence of epidemic chikungunya virus in Indonesia. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 99 (2): 128-141.

Mangiafico J.A. - 1971. Chikungunya virus infection and transmission in five species of mosquitoes. Am. J. Trop. Med. Hyg. 20 :642-645.

Mendez Luz P. *et al.* - 2003. Uncertainties regarding dengue modeling in Rio de Janeiro, Brazil. Mem. Inst. Oswaldo Cruz 98 (7): 871-878.

Miller RJ, Wing J, Cope SE, Klavons JA & Kline DL. – 2004. Repellency of permethrin-treated battle-dress unifroms during Operation Tandem Thrust 2001. J Am Mosq Control Assoc. 20:462-464.

Mondet B. - 1993. Application de la méthode de Polovodova à la détermination de l'âge physiologique des *Aedes* (Diptera, Culicidae) vecteurs de fièvre jaune. Ann. Soc. Entomol. Fr. (N.S.), 29 (1) : 61-76.

Mori A. - 1979. Effects of larval density and nutrition on some attribute of immature and adult *Ades albopictus* Trop. Med. 21 : 85-103.

Mori A. & Wada Y. – 1978. The seasonnal abundance of *Aedes albopicatus* in Nagasaki. Trop Med. 20: 29-39.

Mourya D.T. *et al.* - 1994. Inheritance of oral susceptibility of *Aedes albopictus* to Chikungunya virus. Am. J. Trop. Med. Hyg. 51 (3) : 295-300.

Mourya D.T. *et al.* - 2001. Isolation of Chikungunya virus from *Aedes aegypti* mosquitoes collected in the town of Yawat, Pune district, Maharashtra state, India. Acta Virologica 45, 305-309.

Mourya. D.T.- 1987. Absence of transovarial transmission of Chikungunya virus in *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* mosquitoes. Indian J. Med. Res. 85, 593-595.

Mousson L. *et al.* - 2005. Phylogeography of *Aedes (Stegomyia) aegypti* (L.) and *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse) (Diptera: Culicidae) based on mitochondrial DNA variations. Gen. Res 86(1):1-11.

Muller G., *et al.* - 2004. An agent-based model of sleeping sickness: simulation trials of a forest focus in southern Cameroon. C. R. Biologies 327(1): 1-11.

Pagès F. – 2003. Efficacité biologique des tenues de combat imprégnées industriellement de perméthrine : analyse en laboratoire et propositions. Doc n° 784/IMTSSA/DESP/UE/2003.

Pagès F. – 2006. Evaluation en cases expérimentales de l’effet protecteur de treillis imprégnés d’insecticides, lavés et non lavés contre les piqûres d’Anopheles gambiae. Doc n° 48/IMTSSA/DESP/UE/2006.

Pastorino B. *et al.* - 2004 Epidemic resurgence of Chikungunya virus in democratic Republic of the Congo: identification of a new central African strain. J. Med. Virol. 74: 277-282.

Paupy C. *et al.* - 2001. Population structure of *Aedes albopictus* from La Réunion island (Indian Ocean) in relation with susceptibility to a dengue virus. Heredity 87 : 273-283.

Ponlawat A. & Harrington L. - 2005. Blood feeding patterns of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in Thaïland. J. Med. Entomol. 42 (5) : 844-849.

Pope C. N., Karanth S., Liu J., Yan B. -2005. Comparative carboxylesterase activities in infant and adult liver and their in vitro sensitivity to chlorpyrifos oxon. Regul Toxicol Pharmacol. 42, 64-9.

Raffy M. & Tran A. - 2005. On the dynamics of flying insects populations controlled by large scale information. Theor Popul Biol. 68(2): 91-104.

Reiter P, *et al.* - 1995. Short report: dispersal of *Aedes aegypti* in an urban area after blood feeding as demonstrated by rubidium-marked eggs. Am. J. Trop. Med. Hyg. : 52(2):177-9

Reiter P. - 1998. *Aedes albopictus* and the world trade in used tires, 1988-1995: the shape of things to come? J. Am. Mosq. Control Assoc. : 14:83-94.

Richards RJ.- *1996.*The effect of n,n-diethyl-m-toluamide on the migration of permethrin from the military battle dress uniform A thesis purdue university 75p

Robert V, Lhuillier M, Meunier D, Sarthou JL, Monteny N, Digoutte JP, Cornet M, Germain M & Cordellier R – 1993 - Virus amaril, dengue 2 et autres arbovirus isolés de moustiques, au Burkina Faso, de 1983 à 1986. Considérations entomologiques et épidémiologiques. Bull. Soc. Path. Ex., 86 : 90-100.

Roseboom L.E. – 1971. Relative densities of freely breeding populations of *Aedes (S.) albopictus* Skuse. A large cage experiment. Am. J. Trop. Med. Hyg. 20: 356-362.

Rosen L. *et al.* - 1976. A field trial of competitive displacement of *Aedes polynesiensis* by *Aedes albopictus* on a Pacific atoll. Am. J. Trop. Med. Hyg 25 : 906-913.

Ross R. W. - 1956. The Newala epidemic. III. The virus isolation, pathogenic properties and relationship to the epidemic*. J. Hyg. 54 : 177-191.*

Roy MJ. – 2006. Initial evaluation of N,N-diethyl-m-toluamide and permethrin absorption in human volunteers under stress conditions*. Mil Med.;171(2):122-7.*

Salvan M. & Mouchet J. - 1994. *Aedes albopictus* et *Aedes aegypti* à l'Ile de La Réunion. Ann. Soc Belge Méd. Trop. 74 : 323-326.

Savage H.M. *et al.* - 1992. First record of breeding populations of *Aedes albopictus* in continental Africa. J. Am. Mosq. Cont. Ass. 8 : 101-103.

Schreck CE & MCGovern TP. - 1989. Repellents and other personal protection strategies against Aedes albopictus. J Am Mosq Control Assoc. 5:247-250.

Schreck CE & Kline DL. – 1989. Personal protection afforded by controlled-release topical repellents and permethrin-treated clothing against natural population of *Aedes taeniorhynchus*. J Am Mosq Control Assoc. 5:77-80.

Schuffenecker I. *et al.* - 2006. Genome microevolution of Chikungunya viruses causing the Indian Ocean outbreak. Plos medicine (In Press).

Shaffner F. - 2005. Rapport technique sur la présence du moustique *Aedes albopictus* dans les Alpes-Maritimes, Bilan au 28 septembre 2005. pp1-3.

Shah P. V., Fisher H. L., Sumler M. R., Monroe R. J., Chernoff N., Hall L. L. - 1987. Comparison of the penetration of 14 pesticides through the skin of young and adult rats. J Toxicol Environ Health. 21, 353-66.

Sheets L. P., Doherty J. D., Law M. W., Reiter L. W., Crofton K. M.1994. Age-dependent differences in the susceptibility of rats to deltamethrin. Toxicol Appl Pharmacol. 126, 186-90.

Sholdt LL, Schreck CE, Qureshi A, Mammino S, Aziz A & Iqbal M. – 1988. Field bioassays of permethrin-treated uniforms and a new extended duration repellent against mosquitoes in Pakistan. J Am Mosq Control Assoc. 4:233-236.

Shoult LL, Rogers EL., Gerberg EJ. & Schreck CE. -1989. Effectivness of permethrin-treated military uniform fabric against human body lice. Mil Med. 154:90-3.

Smith C.E.G. - 1956. The history of dengue in tropical Asia and its probable relationship to the mosquito *Aedes aegypti*. J. Trop. Med. Hyg. 59 : 243-251.

Snodgrass HL. – 1992. Permethrin transfer from treated cloth to the skin surface: potential for exposure in humans. J Toxicol Environ Health.;35(2):91-105.

Solo J., Medina F., Dember N. & Berman J. -1995 Efficacy of permethrin-imregnated uniforms in prevention of malaria and leishmaniasis in Colombian soldiers. Clin Infect Dis. 21:599-602.

Sonnier M., Cresteil T. -1998. Delayed ontogenesis of CYP1A2 in the human liver. Eur. J. Biochem. 251, 893-898.

Strolin Benedetti M., Baltes E. L. - 2003. Drug metabolism and disposition in children. Fundamental & Clinical Pharmacology.17, 281-299.

Surtees G. - 1966. *Aedes (Stegomyia) albopictus*: a summary of present knowledge with particular reference to competition with *Aedes aegypti*. WHO/VBC/66.195.

Takahashi L. *et al*. - 2005. Mathematical models for the *Aedes aegypti* dispersal dynamics: travelling waves by wing and wind. Bull. Math. Biol. 67(3): 509-528.

Tempelis C.H., Hayes R.Q., Hess A.D., Reeves W.C. – 1970. Blood-feeding habits of four species of mosquito found in Hawaii. A. J. Trop Med. Hyg. 19: 335-341.

Tesh *et al.* - 1976. Variation of geographic strains of *Aedes albopictus* in susceptibility in infection with chikungunya virus. Am. J. Trop. Med. Hyg. 25, 326-335.

Thammapalo S. *et al*. - 2005. The climatic factors influencing the occurrence of dengue hemorrhagic fever in Thailand. Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health 36(1): 191-196.

Townsend Petersona, A. *et al*. - 2005. Time-specific ecological niche modeling predicts spatial dynamics of vector insects and human dengue cases. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 99(9): 647-655.

Tran A. & Raffy M. - 2006. On the dynamics of dengue epidemics from large-scale information. Theor. Popul. Biol. 69: 3-12.

Turell *et al.* - 1992. Susceptibility of selected strains of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (Diptera : Culicidae) to chikungunya virus. J. Med. Entomol. 29, 49-53.

Urbanelli S. *et al.* - 2000. Population structure of *Aedes albopictus* (Skuse) : the mosquito which is colonizing Mediterranean countries. Heredity 84 : 331-337.

Vazeille M. *et al.* - 2001. Population genetic structure and vector competence towards dengue 2 virus of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* from Madagascar. Am. J. Trop. Med. Hyg. 65 (5) : 491-497.

Vazeille M. *et al.* - 2003. Low oral receptivity for dengue type 2 viruses of *Aedes albopictus* from southeast Asia compared to that of *Aedes aegypti*. Am. J. Trop. Med. Hyg. 68 (2) : 203-208.

Wang W. - 2002. Global behavior of an SEIRS epidemic model with time delays. Applied Mathematics Letters 15: 423-28

Ward M. - 2005. Epidemic West Nile virus encephalomyelitis: a temperature-dependent, spatial model of disease dynamics. Prev. Vet. Med. 71(3-4): 253-254.

WHO - 1990. Environmental Health Criteria - 97 : Deltamethrin. Geneve

WHO- 2003. Report of the seventh WHOPES working group meeting geneve december 2003 : review of permanet.

WHO – 2004. A generic risk assessment model for insecticide treatment and subsequent use of mosquito nets. Geneve.

WHO- 2005. Safety of Pyrethroids for Public Safety. Geneve.

Young DG. & Evans SR. – 1998. Safecty and efficacy of Deet and Permethrin in the prevention of arthropod attack.Mil Med 163:324-330.

Normes

NF X 50-110 (mai 2003) **Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise**. AFNOR (indice de classement X 50-110).

ANNEXES

Annexe 1 : Lettre de saisine

COURRIER REÇU LE
24 AOUT 2006
2438



MINISTERE DE LA SANTE ET DES SOLIDARITES

Direction générale de la santé

MINISTERE DE L'ECOLOGIE ET DU DEVELOPPEMENT DURABLE

Direction de la prévention des pollutions et des risques

060802

Paris le 22 AOUT 2006

Le Directeur général de la santé

Le Directeur de la prévention des pollutions et des risques

à

Madame la Directrice générale de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail
253 Avenue du Général Leclerc
94701 Maisons-Alfort

Objet : Evaluation des risques liés à l'utilisation des produits insecticides d'imprégnation des moustiquaires et des vêtements.

Dans le cadre de la gestion de la crise de Chikungunya sur l'île de la Réunion, a été recommandée, notamment pour la protection des enfants de moins de 30 mois et des femmes enceintes, l'utilisation de moustiquaires ou de vêtements imprégnés. Dans la perspective d'une reprise de l'épidémie, il convient d'évaluer la toxicité à court, moyen et long terme d'un usage répété de ces moyens de protection.

Nous vous demandons donc de conduire, en lien avec les organismes compétents, une expertise de ce risque suivant les axes suivants :

- Identification des produits insecticides recommandés et utilisés pour l'imprégnation des moustiquaires et des vêtements,
- Collecte et analyse des informations disponibles sur la toxicité à court, moyen et long terme de ces produits, et identification, le cas échéant, des principales lacunes ;
- Estimation des concentrations en produits insecticides dans les tissus imprégnés en fonction des recommandations d'emploi des produits identifiés ;
- Evaluation des risques à court, moyen et long terme liés à l'utilisation de ces produits aux concentrations estimées, pour les enfants de moins de 30 mois, les femmes enceintes et les adultes, en fonction notamment des durées de contact et en prenant en compte dans la détermination des scénarios d'exposition les plus appropriés la possibilité d'un usage combiné de ces deux types de protection au long d'une journée. Il est précisé qu'il existe des références méthodologiques internationales sur le sujet, notamment celles de l'OMS ;

- Synthèse bibliographique des données sur l'efficacité de ces modes de protection, selon la population utilisatrice (enfants de moins de 30 mois, femmes enceintes et adultes) ;
- Synthèse globale des évaluations relatives aux risques et aux bénéfices de ce type de traitements assortie de recommandations portant notamment sur les conditions d'usage optimum des moustiquaires et vêtements imprégnés en contexte épidémique.

Nous vous remercions de nous faire parvenir dans les 15 jours une note sur l'organisation de vos travaux, et sous quatre mois le rapport définitif.

Le Directeur général de la santé

Le Directeur de la prévention des pollutions et des risques

Le directeur de la prévention des pollutions et des risques, délégué aux risques majeurs

Laurent MICHEL

Annexe 2 : Descriptif des opérations LAV à la Réunion



Ministère de la Santé et des Solidarités
Ministère de l'Outre Mer
Ministère Délégué au Tourisme

Plan de lutte contre le Chikungunya
(source : www.chikungunya.gouv.fr)

EPIDÉMIE

Une importante épidémie de chikungunya sévit actuellement dans l'Océan indien. Elle a débuté aux Comores en février 2005 pour atteindre la Réunion fin mars 2005. Après un premier pic en mai 2005, l'épidémie a repris nettement en novembre dernier et connaît une recrudescence exponentielle depuis la mi-décembre : plusieurs dizaines de milliers de Réunionnais (de l'ordre de 10% de la population) ont contracté la maladie depuis le début de l'épidémie et elle progresserait actuellement à raison de 20.000 nouveaux cas hebdomadaires environ. Apparue à Mayotte en mars 2005, elle s'y est réinstallée depuis janvier 2006 et progresse rapidement.

Cette maladie, proche de la dengue, est transmise par les moustiques *aedes* qui se multiplient particulièrement pendant l'été austral et se concentrent dans les zones urbanisées. Elle se révèle pénible et souvent très invalidante ; elle provoque des douleurs articulaires pouvant durer de longs mois. Aucun vaccin ni traitement curatif spécifique ne sont aujourd'hui disponibles. Des cas de complication médicale et quelques formes graves (notamment neuro-méningées) ont été rapportés chez des personnes fragiles (personnes âgées, personnes atteintes de maladies chroniques) et des nouveau-nés suite à des transmissions materno-fœtales.

Un plan de lutte, mis en place sous l'autorité du préfet de la Réunion, a été régulièrement renforcé et augmenté de moyens supplémentaires délégués par le ministère de la santé à partir d'octobre 2005. Le 9 décembre, les ministres chargés de la santé et de l'outre-mer ont lancé une mission d'expertise coordonnée par l'Inspection générale des affaires sociales avec l'appui d'agences d'expertise nationales (AFSSET, InVS et IRD). Cette mission a rendu le 26 janvier ses recommandations pour guider l'action de l'Etat en matière de surveillance épidémiologique, de lutte antivectorielle, d'information et de communication.

Face à l'explosion récente de l'épidémie, un renforcement de l'action s'est avéré nécessaire. Suite au déplacement sur place du Directeur Général de la Santé et du Directeur de l'Institut de Veille Sanitaire, puis du ministre de la santé et des solidarités fin janvier, le gouvernement a adopté un plan de lutte contre le chikungunya qui comprend six axes :

LES SIX AXES DU PLAN GLOBAL DE LUTTE

La lutte contre le moustique

La préfecture de la Réunion a d'ores et déjà organisé 20 brigades de 15 hommes pour lutter contre le moustique. Il s'agit désormais de déployer des moyens humains et matériels exceptionnels complémentaires :

- **Les moyens en place seront considérablement renforcés dans les prochains jours : d'ici le 20 février, plus de 3600 hommes seront ainsi engagés sur le terrain**. 300 militaires et 77 cadres de la sécurité civile seront envoyés de métropole en renfort des équipes locales. Ils formeront des équipes associant les personnels de l'Etat, des personnels en contrats aidés des collectivités territoriales, les forces armées et la sécurité civile, sous l'entière conduite de l'Etat.

Effectifs en place au 20 février	Lutte antivectorielle	Médiation	Encadrement / soutien	Total
Forces armées de la zone sud de l'Océan indien	252	-	42	**294**
Militaires Métropole	282	-	20	**302**
4è Régiment du service militaire adapté	218	-	8	**226**
Sécurité civile	-	-	77	**77**
Service départemental d'incendie et de secours	108	-	25	**133**
Conseil Général (contrats d'avenir)	500	-	-	**500**
Conseil régional (emplois verts)	840	-	54	**894**
DRASS	-	-	57	**57**
Communes (emplois aidés)	480	700	-	**1 180**
TOTAL	**2 680**	**700**	**283**	**3 663**

- **Un nouveau protocole de lutte** contre les moustiques a été élaboré par un expert de la « lutte anti-vectorielle », du Conseil général de la Martinique, spécialement dépêché sur place depuis le 31 janvier. Il prévoit des actions prioritaires d'élimination des gîtes artificiels de ponte (tout réceptacle d'eau de pluie), de traitement des larves et enfin de démoustication.
- **Ce plan permettra d'intervenir systématiquement dans l'intégralité des 240.000 foyers concernés de l'île** sur un mois et demi, en plusieurs passages. Ensuite, chaque nouveau signalement de cas déclenchera un traitement ciblé.

  Un passage hebdomadaire systématique est prévu dans les écoles le samedi, en l'absence des élèves.
- **La lutte contre les moustiques est réalisée dans des conditions de protection sanitaire de la population et des intervenants** : Les solutions de destruction mécanique des gîtes de larves seront privilégiées. Le choix des insecticides a été réévalué afin de minimiser les conséquences possibles sur la santé et l'environnement : il emploie notamment des larvicides biologiques tout en gardant un usage des différents produits habituels, afin d'éviter le développement de résistances.

  Le protocole d'emploi des insecticides intègre les recommandations de protection des personnes établies début février par le « réseau de toxicovigilance » coordonné par l'Institut de veille sanitaire et intégrant les centres anti-poison et l'agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail. Un responsable sanitaire et environnemental est placé auprès de la DRASS et du préfet.
- **Un suivi** est effectué en continu par la DRASS par des relevés entomologiques afin de vérifier l'efficacité des actions et d'ajuster éventuellement les traitements.

  Une surveillance sanitaire de la population et environnementale est organisée par l'Etat (DIREN, DRASS, DDCCRF et CIRE). L'Institut de veille sanitaire élabore un protocole de suivi des conséquences de l'emploi des insecticides. La médecine du travail exerce un suivi médical des équipes civiles intervenant sur le terrain, notamment en effectuant des analyses de cholinestérase chez les personnes ayant à manipuler des produits organophosphorés.

Par ailleurs, **le préfet a engagé en lien avec les collectivités une opération de salubrité de l'île**. Il s'agit de supprimer les dépôts de déchets qui constituent des gîtes artificiels de moustiques :

- Des campagnes de sensibilisation des habitants ont commencé : leur implication personnelle est essentielle pour supprimer tous les réceptacles artificiels d'eau de pluie à proximité des maisons ;
- Le préfet a lancé un plan de ramassage et d'élimination des déchets, notamment des déchets verts, verreries, emballages et encombrants ;
- Le préfet a lancé une opération de résorption —d'ici fin février— des 200 décharges sauvages recensées sur l'Ile, avec un financement de l'Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie.

2. L'information de la population et des professionnels

Un nouveau plan de communication a été élaboré par un expert de l'Institut de prévention et d'éducation pour la santé (INPES), envoyé à La Réunion du 17 au 20 janvier. Le plan prévoit une première phase sur les mois de janvier à mars et une deuxième pendant l'hiver austral :

- Une série de spots télévisés, radios, d'encarts presse et d'affichages informent, depuis janvier et jusqu'au 31 mars, les Réunionnais et les Mahorais sur la maladie (voies de contamination, effets de la maladie et prise en charge médicale), sur les moyens individuels de protection (moustiquaires, répulsifs…) et sur la manière d'éliminer les lieux de ponte à domicile. Les publics sensibles (personnes âgées, femmes enceintes et jeunes enfants) sont invités encore plus spécifiquement à se protéger. Une distribution spéciale de flyers a été faite dans les écoles à la rentrée le 6 février ;
- Les habitants peuvent poser leurs questions au numéro vert « chikungunya » (0800 110 000) qui fonctionne 7j/7 avec des horaires élargis (7h30-19h) à partir du 8 février. Des médecins seront associés à ce service ;
- Des publications professionnelles informent les professionnels de santé sur la prise en charge médicale : une édition spéciale du bulletin épidémiologique spécial de l'Institut de veille sanitaire a été publiée le 31 janvier et un document de synthèse « repères pour votre pratique » sera diffusé prochainement par l'INPES aux médecins ;
- Les voyageurs sont informés sur la maladie et les moyens de protection par les voyagistes, les centres de conseils aux voyageurs, le site Internet des ministères de la santé et du tourisme et celui de l'Institut de veille sanitaire.

  Le ministre délégué au tourisme réunira les professionnels du tourisme ce mercredi 8 février pour évoquer ce sujet.

3. La prise en charge sanitaire et médicosociale :

- **Le renforcement des capacités de prise en charge médicale :**

Les professionnels de santé fournissent actuellement un effort très important pour prendre en charge les malades. L'intensification de l'activité hospitalière a conduit fin janvier certains hôpitaux à s'organiser spécialement pour accueillir les malades du chikungunya. 65 lits supplémentaires ont été ouverts et 100 peuvent encore l'être en fonction des besoins.

L'Etat soutient les professionnels de santé et souhaite prévenir toute difficultés dans l'organisation des soins par :

- l'appel à des équipes de renforts venues de métropole. Une rotation est organisée pour que 30 infirmières et 20 médecins soient présents en permanence en soutien des équipes locales. Un renfort se met en place pour Mayotte sur la base de 10 infirmières et 6 médecins ;
- l'envoi depuis le 30 janvier de matériel d'appoint, notamment pédiatrique, pour anticiper toute situation de pénurie de matériel médical,
- des réunions des professionnels de santé organisées dans chaque sous-préfecture à partir du 6 février pour les informer le plus complètement possible sur la maladie et pour leur faire partager les expériences acquise dans la prise en charge des malades, et spécialement au sujet des femmes enceintes à l'approche du terme.

- **Des actions spécifiques pour aider les personnes fragiles : personnes âgées isolées, en situations précaires, nouveau-nés :**

Le Conseil général et l'Etat organisent un soutien pour venir en aide aux personnes âgées isolées, aux personnes en situations précaires (ouvertures de centres d'accueil) et aux femmes enceintes. Des kits anti-moustiques leur sont distribuées. Des moustiquaires de berceau seront mis à disposition des parents de nouveaux nés à la sortie des maternités.

4. Le renforcement de la surveillance et le développement de recherches sur les maladies émergentes :

4-1 La surveillance

La surveillance épidémiologique bénéficie des renforts suivants :

- le réseau de « médecins sentinelles » a été élargi dès le 1er février à 45 médecins répartis dans toute l'île et chargés de signaler les cas de chikungunya **;**
- la cellule interrégionale d'épidémiologie a été renforcée par un médecin épidémiologiste
- les capacités d'analyses biologiques installées à la Réunion tant pour les sérologies du chikungunya que pour la surveillance biologique des personnels de désinsectisation sont réévaluées régulièrement.

Un expert entomologiste (spécialiste de la surveillance et de la lutte contre les moustiques) est missionné à La Réunion ces jours ci. Outre son assistance pour la mise en place des actions de lutte antivectorielle, il élabore un programme de surveillance des moustiques, et notamment de leurs résistances aux insecticides.

La DIREN de la Réunion met en place un programme de surveillance environnementale de la faune et de la qualité des eaux afin d'identifier les éventuels impacts indésirables des insecticides et de les corriger. L'INERIS lui fournit un appui technique. La surveillance de la qualité des produits alimentaires est exercée par la DDCCRF.

4-2 La recherche :

Les ministères de la recherche et de la santé ont mobilisé les capacités nationales de recherche sur le chikungunya dans le but de travailler en particulier sur :

- **la virologie**. Ils ont fait appel à ce sujet au centre national de référence sur les « arbovirus » de Lyon et au laboratoire associé de l'Institut militaire de médecine tropicale du service de santé des armées à Marseille.
- **le traitement de la douleur, la prise en charge des femmes enceintes et la connaissance des éventuelles formes atypiques de la maladie**. En matière de recherche clinique et thérapeutique, les projets que développent les équipes hospitalières locales seront soutenues dans le cadre de l'axe « maladies infectieuses émergentes » du Programme hospitalier de recherche clinique du ministère de la santé. Des médecins de La Réunion préparent activement des propositions de recherche dans ce sens ;
- **le moustique, vecteur de maladie**, avec l'Institut de recherche et de développement (IRD) ;
- **les maladies émergentes** de manière générale : le ministère de la Recherche mobilise les organismes de recherche, INSERM, IRD, CIRAD, Institut Pasteur) et d'enseignement supérieur sur les maladies émergentes, en s'appuyant notamment sur le tissu scientifique régional.

Dans quelques jours, une mission de trois chercheurs (en santé publique, virologie, et entomologie) se rendra à la Réunion.

Ils rendront compte aux ministres de la recherche et de la santé des possibilités complémentaires de recherche.

5. Aspects économiques

Une circulaire commune du ministre de l'économie, des finances et de l'industrie, du ministre de l'agriculture, du ministre du tourisme, donnera des instructions au préfet de la Réunion, pour mettre en œuvre, en liaison avec le TPG, les mesures adaptées aux conséquences financières de l'épidémie de chikungunya :

- pour les activités touristiques notamment du fait des annulations de séjour ;
- pour les entreprises du secteur de l'industrie du commerce, de l'artisanat et de l'agriculture, en raison des arrêts de travail.

Elles concerneront notamment, les suspensions et prorogations des plans d'apurement, les délais de paiement des dettes fiscales et sociales.

Le préfet mettra en place en liaison avec les organisations professionnelles, les compagnies consulaires, un observatoire de la situation économique, afin de mesurer l'incidence de l'épidémie sur l'activité économique.

La DDCRF effectuera des relevés de prix des matériels et produits nécessaires à la protection contre les moustiques.

Enfin une campagne de promotion de l'île sera engagée dès la fin de l'épidémie.

6. La coopération régionale

Ces épidémies d'arbovirus touchent simultanément plusieurs pays de la zone. La coopération régionale actuelle en matière de santé sera élargie à ces maladies émergentes. Elle concernera la surveillance et l'alerte sur ces maladies, la protection des pays indemnes et le partage d'expérience entre les pays.

Le ministère des affaires étrangères prendra l'attache, en lien avec le ministère de la santé, des pays de la Région pour lancer ces coopérations.

Le ministère de la santé a saisi l'organisation mondiale de la santé le 28 janvier sur le chikungunya afin de mobiliser le niveau international à cette question majeure de santé publique.

Annexe 3 : Recomandations de l'OMS sur les MID





Moustiquaires Imprégnées à Efficacité Durable (MID)
Cinquième note d'information
OMS, Genève, 05/01/2004

PermaNet® 2.0, une nouvelle MID recommandée par l'OMS

Durant la 7ème session du groupe de travail du WHOPES (Genève, 2-4 Décembre 2003), les résultats obtenus avec la moustiquaire PermaNet ont été revus ; les conclusions et recommandations suivantes ont été faites :

- « PermaNet 2.0 est une moustiquaire imprégnée à efficacité durable (MID) dans laquelle l'insecticide (deltaméthrine, 55 mg m.a./m^2) est mélangé à une résine qui enrobe les fibres. Il est progressivement re-largué par la résine de telle sorte que la moustiquaire conserve son efficacité après des lavages répétés. Bien que la moustiquaire PermaNet soit traitée à une concentration de deltaméthrine plus élevée, les effets secondaires passagers observés avec la première génération n'étaient pas plus fréquents qu'avec les moustiquaires conventionnelles traitées avec le même insecticide à la concentration de 25 mg/m^2.
- Des résultats variables en termes de concentration initiale et de résistance au lavage ont été obtenus avec la première génération de PermaNet. Quelques lots présentaient au laboratoire une résistance de 20 lavages (méthode OMS standardisée) tandis que d'autres n'étaient pas plus résistantes au lavage que des moustiquaires conventionnellement traitées avec la deltaméthrine. Les moustiquaires PermaNet dont l'insecticide a été épuisé par les lavages peuvent être efficacement retraitées par simple trempage. PermaNet 2.0 a donné des résultats consistants en termes de concentration initiale et de résistance au lavage. Non lavée, cette MID est aussi efficace que les moustiquaires conventionnelles traitées à la deltaméthrine, à la fois contre les moustiques sensibles aux pyréthrinoides et contre les résistants. Les tests de lavage au laboratoire avec PermaNet 2.0 et la comparaison en cases expérimentales de ces moustiquaires lavées et non lavées ont confirmé le maintien de l'activité insecticide jusqu'à 20 lavages.
- Quand une MID est traitée avec l'un des insecticides recommandés par l'OMS pour le traitement des moustiquaires, des recommandations provisoires peuvent être faites sur la base des résultats obtenus au laboratoire et à échelle réduite sur le terrain (cases expérimentales). Cela, compte tenu des besoins urgents des programmes de lutte en matière de MID. Ces recommandations provisoires seront revues et des recommandations finales faites sur la base d'études de terrain à grande échelle à entreprendre dans différentes conditions opérationnelles.

Recommandations

- Compte tenu de la sécurité d'emploi, de l'efficacité et de la résistance au lavage de la moustiquaire PermaNet 2.0, une *recommandation provisoire* est délivrée pour son utilisation dans la prévention et la lutte contre le paludisme.
- L'OMS devra prendre en charge et faciliter des études de terrain à grande échelle pour confirmer dans différentes conditions opérationnelles l'efficacité durable des moustiquaires PermaNet 2.0 dans la prévention du paludisme et d'autres maladies à transmission vectorielle. »

Note : Olyset® et PermaNet® 2.0 sont actuellement les seules MIDs recommandées par l'OMS pour la prévention du paludisme. Il n'y a pour le moment aucune autre MID en cours d'évaluation par le WHOPES. Le rapport final sur la moustiquaire PermaNet 2.0 et sur les autre produits revus pendant la 7ème session du groupe de travail du WHOPES sera bientôt disponible sur le site Internet : http://www.who.int/ctd/whopes/relevant_docs.htm

———————————

Annexe 4 : Avis du CHSPF 2006

MINISTERE DE LA SANTE ET DES SOLIDARITES

DIRECTION GENERALE DE LA SANTE

AVIS DU CONSEIL SUPÉRIEUR D'HYGIÈNE PUBLIQUE DE FRANCE

SECTION MALADIES TRANSMISSIBLES

Relatif à l'isolement des enfants scolarisés ou des personnes ayant contracté un Chikungunya

(Séance du 22 septembre 2006)

Considérant d'une part que :

- Le virus Chikungunya est un arbovirus (*Alphavirus* de la famille des Togaviridae) dont la transmission peut se faire d'homme à homme par l'intermédiaire de moustiques du genre *Aedes* notamment *(Aedes aegypti, albopictus, polynesiensis)*;
- Une importante épidémie de Chikungunya a sévi en 2005-2006 dans l'Océan Indien où les moustiques du genre *Aedes* (*albopictus* ou *aegypti*) sont implantés depuis de nombreuses années;
- La maladie survient après une incubation de 4 à 7 jours en moyenne (parfois comprise entre 1 et 12 jours), avec une fièvre élevée d'apparition brutale, accompagnée d'arthralgies des extrémités, et parfois de myalgies, de céphalées, d'éruption maculo-papuleuse ou d'hémorragies bénignes;
- L'évolution de la maladie est le plus souvent favorable, sans séquelle, mais qu'elle peut aussi évoluer vers une phase chronique marquée par des arthralgies persistantes, provoquant une incapacité pendant plusieurs semaines, voire plusieurs mois, et que pendant la convalescence, qui peut durer plusieurs semaines, le malade est en proie à une asthénie importante;
- Des formes graves à type d'encéphalite ou de méningo-encéphalites ont été décrites chez l'enfant et chez l'adulte à La Réunion.

Considérant d'autre part :

- Qu'il n'existe pas de traitement préventif ni de vaccin actuellement commercialisé,

- Et que la seule prévention consiste à appliquer des mesures de lutte anti-vectorielle adaptées et proportionnées afin de contrôler le risque de dissémination du virus: démoustication, élimination mécanique des gîtes larvaires, protection individuelle des cas afin d'éviter qu'ils ne se fassent piquer pendant la période de virémie (moustiquaire, emploi de répulsifs corporels[9]…).

Considérant enfin :

- Qu'un isolement total de la personne atteinte, considérée ici comme un "réservoir de virus", ne serait pleinement efficace que si :
  - La personne ne pouvait pas transmettre la maladie au moustique lors de la période d'incubation,
  - Il n'existait pas de formes asymptomatiques, potentiellement elles aussi réservoir de virus,
  - Les domiciles étaient effectivement équipés de moustiquaires,

Le Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section des maladies transmissibles, recommande devant un cas de Chikungunya identifié chez un enfant :

- Que l'enfant ne fasse pas l'objet d'une éviction de la collectivité, mais que:
  - Le médecin traitant informe les parents de l'enfant et l'enfant lui-même (si son âge le permet) sur le risque de transmission d'homme à homme par l'intermédiaire de moustiques et sur la nécessité d'utiliser des répulsifs corporels et, dans la mesure du possible, se reposer aussi bien le jour que la nuit sous une moustiquaire imprégnée, pendant les 5 jours qui suivent l'apparition de la fièvre,

Le Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section des maladies transmissibles, recommande devant un cas de Chikungunya identifié chez un adulte :

- Que la personne ne fasse pas l'objet d'un isolement strict ni d'un arrêt de travail systématique, mais que :
  - Le médecin traitant informe la personne sur le risque de transmission d'homme à homme par l'intermédiaire de moustiques et sur la nécessité d'utiliser des répulsifs corporels et, dans la mesure du possible, se reposer aussi bien le jour que la nuit sous une moustiquaire imprégnée, pendant les 5 jours qui suivent l'apparition de la fièvre,

Dans tous les cas, le Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section des maladies transmissibles, rappelle l'importance :

[9] voir Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire n°23-24/2006

- D'équiper les collectivités d'enfants et les centres et établissements de soins de grillages moustiquaires aux fenêtres,
- D'insister auprès de tous sur le fait que la meilleure stratégie préventive repose sur les mesures de lutte anti-vectorielle notamment l'élimination mécanique des gîtes larvaires qui doit être réalisée par tous, et les mesures de protection individuelle[10].

ANNEXE

Chronologie lors d'une infection due au virus Chikungunya (in "Repères pour votre pratique" - Epidémie de Chikungunya: point sur les connaissances et la conduite à tenir, DRASS Réunion, Février 2006)

[10] voir Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire n°23-24/2006

Annexe 5 : Synthèse des déclarations publiques d'intérêt

RAPPEL DES RUBRIQUES DE LA DECLARATION PUBLIQUE D'INTERETS

IP-A	Interventions ponctuelles : autres
IP-AC	Interventions ponctuelles : activités de conseil
IP-CC	Interventions ponctuelles : conférences, colloques, actions de formation
IP-RE	Interventions ponctuelles : rapports d'expertise
IP-SC	Interventions ponctuelles : travaux scientifiques, essais, etc.
LD	Liens durables ou permanents (Contrat de travail, rémunération régulière …)
PF	Participation financière dans le capital d'une entreprise
SR	Autres liens sans rémunération ponctuelle (Parents salariés dans des entreprises visées précédemment)
SR-A	Autres liens sans rémunération ponctuelle (Participation à conseils d'administration, scientifiques d'une firme, société ou organisme professionnel)
VB	Activités donnant lieu à un versement au budget d'un organisme

DECLARATIONS PUBLIQUES D'INTERETS DES MEMBRES DU CES

NOM	**Prénom** ***Rubrique de la DPI*** Description de l'intérêt	**Date de déclaration des intérêts**
CALMELS	**Régis**	01/12/2004 23/10/2005 27/08/2006 16/06/2007
	Aucun lien déclaré	
CHIRON	**Jean-Paul**	27/09/2004 03/12/2004 21/11/2005 10/12/2005 08/06/2006

	Aucun lien déclaré		
COLLOT	**Valérie**	03/01/2005	
		01/07/2006	
	Aucun lien déclaré		
CREMIEUX	**Andrée**	27/09/2004	
		04/12/2004	
		21/01/2006	
		16/05/2006	
		18/06/2006	
	Aucun lien déclaré		
DELAFORGE	**Marcel**	01/12/2004	
		29/06/2006	
	Aucun lien déclaré		
DEROUBAIX	**Gérard**	19/06/2003	
		27/09/2004	
		11/10/2006	
	Aucun lien déclaré		
DEVILLERS	**James**	15/12/2004	
		06/06/2006	
	Aucun lien déclaré		
FORSTER	**Roy**	08/12/2004	
		07/06/2006	
	LD		
	Directeur scientifique du Centre International de Toxicologie (CIT)		
	Analyse Afsset : M. Forster n'a pas déclaré de lien en rapport avec la thématique traitée : pas de risque de conflit d'intérêts par rapport à la saisine.		
GAMELIN	**Laurence**	02/12/2004	
		02/06/2006	
	Aucun lien déclaré		
GOMEZ	**Elena**	09/09/2004	
		28/02/2005	
		10/07/2006	
	Aucun lien déclaré		
HUBERT	**François**	15/02/2003	
		02/12/2004	

		26/06/2006
	IP-RE	
	Evaluation des risques pour l'homme et l'environnement pour des phytopharmaceutiques pour CERTIS	
	IP-AC	
	Conseils en toxicologie pour BASF Agro	
	Analyse Afsset : M. Hubert n'a pas déclaré de lien en rapport avec la thématique traitée : pas de risque de conflit d'intérêts par rapport à la saisine.	
JAEG	**Jean-Philippe**	27/09/2004 08/06/2006 13/02/2007
	Aucun lien déclaré	
LEMAZURIER	**Emmanuel**	06/12/2004
	Aucun lien déclaré	
MARIS	**Pierre**	28/01/2003 24/09/2004 21/11/2005
	Aucun lien déclaré	
PARIS	**Jacques**	07/12/2004 10/10/2005 09/06/2006
	Aucun lien déclaré	
PERICHAUD	**Alain**	07/09/2004 10/06/2005 19/06/2006
	Aucun lien déclaré	
PONTAL	**Pierre-Gérard**	03/12/2004 20/07/2006
	LD	
	Gérant de CEHTRA.	
	Commentaire Afsset : M. Pontal n'a pas participé aux délibérations finales.	
QUINIOU	**Françoise**	20/09/2004 05/06/2006
	Aucun lien déclaré	
RAMBOURG	**Marie-Odile**	22/04/2004

		11/07/2007
	Aucun lien déclaré	
ROQUES	**Christine**	05/01/2005 18/05/2006 20/06/2007
	Aucun lien déclaré	
RYFFEL	**Bernhard**	09/12/2004 08/01/2007
	Aucun lien déclaré	
SANDOUK	**Pierre**	24/09/2004
	Démission le 9 novembre 2006	
	Aucun lien déclaré	
TRUCHOT	**Eric**	15/10/2004 25/10/2005
	Aucun lien déclaré	

DECLARATIONS PUBLIQUES D'INTERETS DES MEMBRES DU GT

NOM	**Prénom** ***Rubrique de la DPI*** Description de l'intérêt	**Date de déclaration des intérêts**
CARNEVALE	**Pierre**	02/10/2006
	IP-RE, groupe « produits répulsif pour la peau, de l'Afssaps	
DARRIET	**Frédéric**	27/09/2006
	Pas d'intérêt déclaré	
DELAUNAY	**Pascal**	08/11/2006 31/01/2007
	Pas d'intérêt déclaré	
DEPARIS	**Xavier**	05/10/2006
	Pas d'intérêt déclaré	
HUBERT	**François** (membre du groupe de travail)	15/02/2003 02/12/2004 26/06/2006
	Cf. DPI des experts du CES	
JAEG	**Jean-Philippe** (membre du groupe de travail)	27/09/2004 08/06/2006

		13/02/2007
	Cf. DPI des experts du CES	
LEGROS	**Fabrice**	26/09/06
	IP-RE, groupe Biocides de l'Afssaps	
	IP-RE, surveillance et pharmaco-vigilance Malaria, GSK	
	IP-AC, groupe recommandations aux voyageurs, DGS	
PAGES	**Frédéric**	13/10/2006
	VB, expert auprès du CES "Biocides" de l'Afsset	
ROBERT	**Vincent**	26/09/2006
	Pas d'intérêt déclaré	

afsset

agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail
253, avenue du Général Leclerc
94701 Maisons-Alfort Cedex
Tél. +33 1 56 29 19 30
afsset@afsset.fr

www.afsset.fr

ISBN 978-2-11-097041-1

